

THESE 269

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

COSSON J E A N

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

Né le 24 Mars 1929 à St FARGEAU (Seine et Marne)

Présentée et soutenue publiquement le

1957

A PROPOS d'un CAS

de GOITRE APPARU PENDANT un TRAITEMENT

PAR L'ACIDE PARA-AMINO-SALICYLIQUE

CONSIDERATIONS SUR LES RAPPORTS
ENTRE P.A.S. et CORPS THYROÏDE

PRESIDENT : Monsieur le Professeur M O R E A U

R. VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS



T H E S E

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

COSSON JEAN

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

Né le 24 Mars 1929 à St FARGEAU (Seine et Marne)

Présentée et soutenue publiquement le

1957

A PROPOS d'un CAS

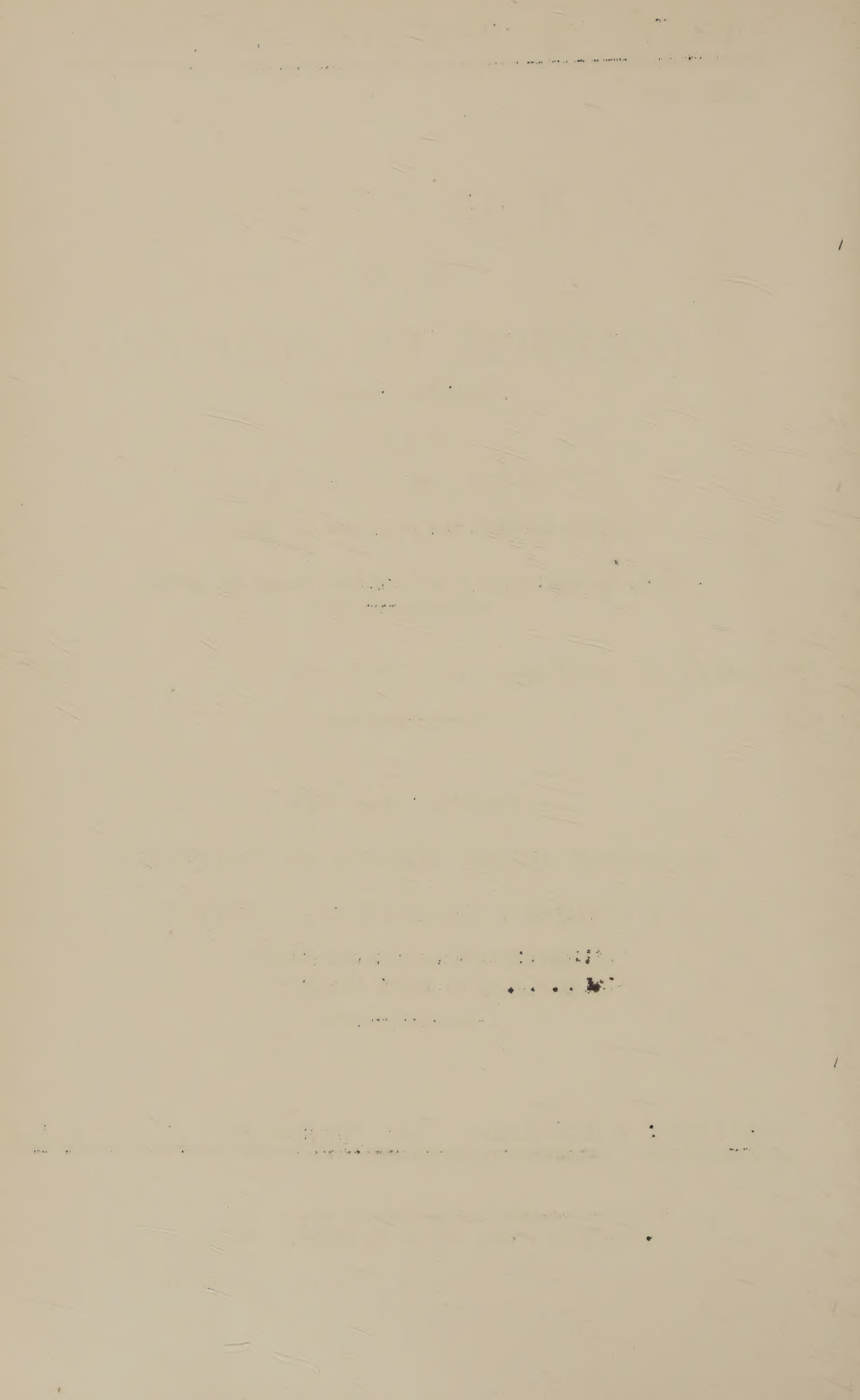
de GOITRE APPARU PENDANT un TRAITEMENT

PAR L'ACIDE PARA-AMINO-SALICYLIQUE

CONSIDERATIONS SUR LES RAPPORTS

ENTRE P.A.S. et CORPS THYROÏDE

PRESIDENT : Monsieur le Professeur M O R E A U



Doyen Honoraire : M. BAUDOUIN

=====

Professeurs Honoraires : MM. BAUDOUIN, BÉNARD(H)

BROCQ (P), CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DEBRE (R)
 DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE(G)
 LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION,
 MATHIEU, MOSQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER (E), RICHET (Ch), SANNIE,
 SEZARY, TANON, VELTER.

Doyen : Léon BINET

Membre de l'Institut

Assesseur : Jean VERNE

I.- PROFESSEURS :

Anatomie		CORDIER (G.)
Anatomie Pathologique		DELARUE (A.)
Bactériologie		FASQUELLE (R.)
Biologie appliquée à l'Educ. Phy. et Sports		CHAILLEY-BERT (P)
Biologie Médicale		FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et Sociale		JEAN-BERNARD
Chimie Médicale		JAYLE (M.F.)
Cliniques Chirurgicales	{ Hôtel-Dieu	MENEGAUX
	{ Beaujon	SICARD (A)
	{ Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
	{ Cochin	QUENU (J.)
Clinique Chirurgicale réparatrice et Horto.		MERLE D' AUBIGNE(R.)
Clinique de Cardiologie		MOUQUIN (M.)
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire de		GAUDART D'ALLAINES
Clinique de Chirurgie Infantile et d'Ortho.		FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire		Monod (R.)
Clinique de la tuberculose		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie		PETIT DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture		LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphil.		DECOS (R.)
Clinique des maladies du sang		CHEVALLIER (P)
Clinique des maladies du système nerveux		ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants		CATHALA
Clinique des maladies infectieuses		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et encéphale		DELAY (J.)
Clinique gynécologique		FUNCK-BRENTANO (P.)
Cliniques Médicales	{ Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	{ Bichat	JUSTIN-BESANCON
	{ Cochin	MOREAU (R.)
	{ Broussais	DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climato. thérap.		DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR	VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré	BOULIN	(R.)
et des maladies de la nutrition		

Cliniques obstétricales	{ Tarnier Baudelocque Port-Royal	LANTUEJOUL (P.) LACOMME (M.) VARANGOT RENARD AUBIN (A.)
Clinique ophtalmologique		
Clinique oto-rhino-laryngologique		
Clinique physio-pathologique problèmes aliment.		HAMBURGER
Clinique psychiatrique infantile		HEUYER
Clinique rhumatologique et sociale		COSTE (F.)
Clinique stomatologique		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale		SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A.)
Clinique urologique		FEY (B.)
Embryologie		GIROUD (A.)
Génétique médicale		LAMY (M.)
Histoire de la médecine et chirurgie		SOULIE
Histologie		VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance		TURPIN
Hygiène et médecine préventive		JOANNON (C.)
Médecine du travail		DESOILLE (H.)
Médecine légale		PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale		GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale		N...
Pathologie exotique		LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée		LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie		
Pathologie expérimentale (chaire à titre personnel)		MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale		DECOURT
Pathologie et thérapeutique générale		GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale		MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale		HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre pers.)		DOGNON (A.)
Physiologie		BINET (L.)
Physique médicale		STROHL (A.)
Radiologie médicale		DEGREZ (H.)
Technique chirurgicale		PATEL
Thérapeutique		N...

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

Anatomie	{ DELMAS, A. pr. s. ch. DEBEYRE, J. OLIVIER CABROL, C.
Anatomie pathologique	{ GAUTIER VILLARD, Mlle P. BUSSER, F. pr. s. ch. GOUYGOU, Ch.
Bactériologie	{ NEVOT, A. CHRISTOL, D.

Biochimie médicale

ETTORI, J. pr. s; ch.

N...

N...

Dermato-Syphiligraphie

DUPERRAT, F.

Biologie médicale

BOURLIERE, F.

Embryologie

TUCHMANN

Histologie

N...

N...

N...

Hydrologie

CORNET

Hygiène

BOYER, J. pr. s. ch.

DEPARIS, M. pr. s. ch.

Maladies infectieuses

BASTIN

Médecine légale et travail

DEROBERT, L. pr. s. ch.

GAULTIER, M.

HADENGUE, A.

ALBAHARY

Neurochirurgie

DAVID, M.

Neurologie

LHERMITTE

Obstétrique

GRASSET, J.

LEPAGE, F.

MERGER, R.

MORIN, P.

RAVINA, J.

ROBEY, M.

LE LORIER

Ophtalmologie

DESIGNES, P.

BREGEAT

Orthopédie

JUDET, R.

Oto-rhino-laryngologie

AUBRY, M.

MADURO, R.

Parasitologie

CHABAUD, A.

N...

Patologie chirurgicale

ABOULKER, P.

BAUMANN, J.

GOSSET, J.

LAURENCE, G.

LORTAT JACOB, J.

OLIVIER, Cl.

POILLEUX, F.

VERNE, J.M.

DUBOST

MATHEY

FLABÉAU

CAUCHOIS

FAUREL

Pathologie expérimentale

BARCAT
GERMAIN
THOMERET
LOEPER
MAURICE

Pathologie médicale

BOUDIN, G.
CASTAIGNE, P.
CONTE, M.
DOMART, A.
LAMOTTE, M.
LAROCHE, Cl.
MILLIEZ, P.
PEQUIGNOT, H.
PERRAULT, M.
RAMBERT, P.
THIEFFRY, St.
TURIAT, J.
BRICAIRE
ROYER
BRISSAUD
DEROT
BOUVIER
MACREZ
WOLFROMM

Pédiatrie

JOSEPH, R.
MOZZICONACCI, P.
POLONOVSKY

Pharmacologie

CHEYMOL, J. pr. s. ch.
LEVY, Mlle J. pr. s. ch.

Physiologie

BARJETON, J. pr. s. ch.
PARROT, J. pr. s; ch.
DEJOURS, P.

Physique médicale

DJOURNO, A. pr. s. ch.
GOUGEROT, L.

Pneumo-Phtisiologie

KREIS, B.

Psychiatrie

PICHOT

Psychiatrie infantile

MICHAUX, Z.

Rhumatologie

DELBARRE

Stomatologie

CHAPUT, Mme A.

Thérapeutique

CERNEA, P.

UROLOGIE

CHASSAGNE

KUSS, R.

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

Clinique chirurgicale	{ AMELINE, A. HUGUIER, J. LEGER, L. PADOVANI, P. ROUX, M. RUDLER, J.C.
Clinique médicale	{ BROUET, G. N... DREYFUS, Gilbert HAGUENAU, M. pr. s. Ch. KOURILSKY, R. MARCHAL, G.
Clinique obstétricale	{ ECALLE, G. MAYER, M.
Clinique ophtalmologique	OFFRET, G.
Clinique urologique	COUVELAIRE, R.

=====

Secrétaire général de la Faculté.... M. MOREL, J.
Secrétaire Mlle CHAINTREUIL, G.

Conservateur, chargé de la direction M. le Dr. HAHN, A.
Conservateur Mlle GOICHON
Bibliothécaire Mlles DUMAITRE, P.
LAURENT, H. LE NOIR, G. QUIEVREUX, E.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté
que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées
doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'
entend leur donner aucune approbation ni improbation.

=====

A MES PARENTS,

Qui ont permis cet aboutissement par leurs
inlassables sacrifices. En hommage à leur
élévation morale et en signe de gratitude,
ce très petit témoignage de mon très grand
amour filial.

A MA FEMME,

En gage d'amour mutuel, à celle qui rendra
facile ma tâche quotidienne par son affection
et ses profondes qualités.

A MES FRERES ET A TOUTE MA FAMILLE ,

avec une pensée particulière pour ma grand'mère,
mes oncle et tante et la personne qui m'a aidé
à la dernière mise au point de cette thèse.

A MADEMOISELLE COMMEREILL,

dont la demeure a été mon logis pendant toutes
mes études et chez qui j'ai trouvé une affection
et une compréhension, que je peux seul estimer à
leur immense valeur, et que je n'oublierai jamais.

A MES AMIS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M O R E A U

Qui a bien voulu accepter la présidence
de cette thèse,

HOMMAGES RESPECTUEUX.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ B O U V I E R,

Qui nous a fourni le sujet de cette thèse
et qui a toujours témoigné à son externe
la plus grande bienveillance,

AVEC NOS RESPECTUEUX SENTIMENTS DE GRATITUDE.

A TOUS NOS ANCIENS MAITRES DES ANNEES DE FACULTE
ET D'EXTERNAT,

Qui nous ont enseigné les éléments de la
Science médicale, et en particulier :

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Charles R I C H E T,

dont nous oonserverons toujours le souvenir
de l'indulgente autorité,

A MONSIEUR LE DOCTEUR L I M O G E,

Qui a eu la bonté de nous guider au
début de nos études médicales,

AVEC NOS REMERCIEMENTS.

A PROPOS d'un CAS
de GOITRE APPARU PENDANT un TRAITEMENT
PAR L'ACIDE PARA-AMINO-SALICYLIQUE

CONSIDERATIONS SUR LES RAPPORTS
ENTRE P.A.S. et CORPS THYROÏDE

Depuis que LEHMANN en 1946 a introduit l'acide para amino salicylique dans le traitement de la tuberculose, on a fait grand usage de ce médicament. Il a été employé seul ou le plus souvent associé à la streptomycine et à l'isoniazide depuis l'apparition de ce dernier produit en 1952. Actuellement, si le P.A.S. est toujours considéré comme un médicament d'appoint, son utilisation est cependant devenue beaucoup moins systématique, tandis que sa posologie a été notablement réduite par rapport aux premières années de son emploi. Ce corps a toujours été reconnu comme peu toxique, mais donnant lieu parfois à des phénomènes d'intolérance tels que troubles digestifs, : anorexie, vomissements, diarrhée, ou encore : poussées fébriles, éruptions cutanées. Il semble maintenant que l'on doive envisager une autre éventualité du traitement par le P.A.S. : la survenue de troubles thyroïdiens. C'est elle qui fera l'objet de cette étude.

Il nous a été donné d'observer, dans le Service de Monsieur le Professeur Agrégé BOUVIER, un goître dû à la P.A.S. thérapie, c'est cette observation qui a été le point de départ de ce travail.

Nous envisagerons d'abord l'historique de la question, ensuite notre observation, puis nous analyserons les autres cas publiés qui dépassent maintenant la trentaine. Après avoir ainsi passé en revue les manifestations cliniques de dysfonctionnement thyroïdien et leur évolution, nous étudierons les circonstances étiologiques qui entourent l'apparition de ces manifestations. Puis, nous en viendrons à l'interprétation physio-pathogénique de ces faits, à leur mécanisme, en nous appuyant sur les recherches qui ont été faites à ce sujet. Nous pourrions enfin tirer des conclusions quant à l'emploi du P.A.S. d'après les données de cette étude.

HISTORIQUE

CLAUSEN et KJERULF-JENSEN, en 1951, au Danemark, furent les premiers à publier plusieurs cas de goîtres apparus au cours d'un traitement par le P.A.S. et accompagnés de signes d'hypothyroïdie.

La même année, KOMROWER, en Angleterre, rapporta une observation de goître avec myxoedème chez une enfant de huit ans et demi recevant du P.A.S.

En 1952, BERGQVIST et DE MARE, en Suède, décrivirent des manifestations d'hypertrophie thyroïdienne avec hypothyroïdie, associées chez un malade à un oedème cérébral, au cours d'un traitement comprenant P.A.S. et thiosemicarbazone.

La même année, LIBRACH, en Grande Bretagne, observa, pendant un traitement semblable, un goître cliniquement isolé mais avec signes biologiques d'hypothyroïdie.

Peu après NILS RISKA, en Finlande, signala quatre cas de goîtres dont deux avec signes d'hypothyroïdie et deux avec signes d'hyperthyroïdie.

Puis, en 1953, ce furent des publications de HAMILTON, de DAVIES et GALBRAITH, en Grande Bretagne.

A la Société Française de la Tuberculose, en Février 1954, COULAUD rapporta trois cas de goîtres dus au P.A.S.

BRINKMAN et COATES, la même année, aux Etats-Unis, décrivirent onze goîtres dont deux avec myxoedème, survenus parmi les malades du sanatorium TRUDEAU soumis au P.A.S.

Peu après, BALINT et ses collaborateurs, en Grande Bretagne, signalèrent quatre cas de goîtres cliniquement isolés après un traitement au P.A.S. prolongé.

En Février 1955, VIDAL et PLANE présentèrent à la Société Française de la Tuberculose quatre cas de goîtres avec quelques signes d'hyperthyroïdie.

Enfin, en Août 1956, TANDHANAND et BURI publièrent un cas similaire.

Parallèlement à la publication de ces cas cliniques, d'autres auteurs envisageaient la question sous l'angle expérimental.

LES FAITS CLINIQUES

Nous exposerons en premier lieu le cas qu'il nous a été donné de connaître dans le Service de Monsieur le Professeur Agrégé BOUVIER, à COCHIN.

OBSERVATION de la CONSULTATION de MEDECINE de COCHIN (DR BOUVIER)

La petite L.G., âgée de 7 ans et demi, vint à la consultation sous la conduite de son père, le 9 Novembre 1955, envoyée par son médecin traitant. Cette enfant, habitant la région d'ABBEVILLE, était traitée pour une primo-infection tuberculeuse depuis le 15 Février 1955 par l'isoniazide et le P.A.S. Le P.A.S. était donné sous la forme d'une association de son sel de sodium avec le sel de sodium de l'acide ascorbique. La posologie quotidienne en deux prises correspondant à environ 8 g. de para-aminosalicylate de sodium.

Le médecin traitant avait remarqué depuis un ou deux mois une augmentation progressive du volume du corps thyroïde, dont il ne s'expliquait pas l'origine. A l'examen, on trouvait en effet un goître de consistance ferme, peu vasculaire. On ne notait ni signes d'hyperthyroïdie, ni signes d'hypothyroïdie. Il n'y avait pas de tachycardie (pouls à 96 à 7 ans 1/2), pas d'exophtalmie, pas de tremblement. On ne relevait ni amaigrissement, ni nervosité, ni diarrhée. On s'assura de l'absence de signes de myxoedème :

- peau normale, non infiltrée,
- téguments et muqueuses de coloration normale.
Pas de troubles des phanères,
- langue non hypertrophiée,
- psychisme non modifié sans ralentissement intellectuel, avec vivacité conservée,
- coeur de volume normal à l'examen radiologique, qui montrait, par ailleurs, d'assez volumineuses images d'adénopathies hilaires, surtout à gauche.

La possibilité d'un goître dû au P.A.S. fut alors évoquée par le Docteur BOUVIER, qui conseilla au médecin traitant de faire pratiquer un métabolisme de base et un taux de cholestérol sanguin. Le M.B. était à - 30 %, le cholestérol à 1.61 g. Il existait donc, compte tenu du M.B. abaissé, une hypothyroïdie. Le P.A.S. fut ensuite arrêté tandis que l'isoniazide était continué.

L'enfant revint à la consultation le 12 Janvier 1956, tandis que le médecin traitant signalait une régression rapide du goître en 15 jours après la cessation du P.A.S., avec état stationnaire ensuite. Le périmètre cervical, qui était de 28.5 cm le 17 Décembre 1955, n'était plus à ce moment que de 27 cm. Le M.B., en date du 30 Septembre 1955, était à - 13 %, le cholestérol à 1.65 g., le pouls à 96; l'état général était parfait.

Plusieurs M.B. furent pratiqués par la suite :
le 12 Mai 1956 M.B. = -13 % - Le 20 Juillet 1956 M.B. = -23 %.
le 11 Septembre 1956 M.B. = - 5 %.

Lorsqu'on revit l'enfant le 19 Septembre 1956 : le pouls était à 104, il n'y avait plus de goître, le périmètre cervical était toujours de 27 cm. Signalons que le poids corporel n'avait jamais été l'objet de variations significatives au cours de cette observation. Quant à l'évolution de la primo-infection tuberculeuse, si l'état général était satisfaisant, les images radiologiques ganglio-hilaires persistaient pratiquement inchangées.

L'enfant se trouvait donc guérie de ses troubles thyroïdiens à la suite de la simple suppression du P.A.S. tandis que l'isoniazide était continué.

Il s'agissait donc là d'un goître cliniquement isolé, avec M.B. abaissé, qui était apparu après 8 mois environ de P.A.S. et qui avait régressé spontanément après l'arrêt de ce dernier.

Cette observation nous amène à envisager maintenant les autres faits cliniques publiés se rapportant à un dysfonctionnement thyroïdien dû au traitement par le P.A.S., faits cliniques que nous nous sommes efforcés de classer.

Les PERTURBATIONS THYROIDIENNES PROVOQUEES par le P.A.S.

SYMPTOMES CLINIQUES et BIOLOGIQUES

A.- Les GOITRES CLINIQUEMENT ISOLÉS

AVEC ou SANS SIGNES BIOLOGIQUES d'HYPOTHYROIDIE :

Notre observation en est un exemple type. Les goîtres ainsi isolés au point de vue clinique constituent d'ailleurs la majorité des observations publiées. Dans certains cas, il y a des signes biologiques d'hypothyroïdie, dans d'autres cas, les tests biologiques sont normaux, dans d'autres encore, ils n'ont pas été pratiqués. Nous allons d'abord envisager ce groupe d'observations :

- COULAUD, à la Séance de la Société Française de la Tuberculose du 13 Février 1954, rapporta trois cas de goîtres isolés chez des femmes après traitement au P.A.S. Il ne fut pas fait mention d'épreuves biologiques. L'hypertrophie thyroïdienne apparut après 8 mois environ de traitement dans les deux premiers cas, après une dose totale de 1 kg dans le troisième. Il s'agissait dans les trois cas d'un goître unilatéral droit de volume modéré. L'auteur insista surtout sur une régression étonnante des lésions tuberculeuses après l'apparition des goîtres.

- BRINKMAN et COATES, aux Etats-Unis, en Mars 1954, publièrent onze cas de goîtres chez des malades soumis au P.A.S. et traités au sanatorium TRUDEAU de NEW YORK. Parmi ces onze malades recevant 12 g. de P.A.S. buccal par jour, il y eut quatre cas de goîtres simples sans signes biologiques d'hypothyroïdie et cinq cas de goîtres simples avec tests biologiques d'hypothyroïdie plus ou moins marqués. On trouvera les renseignements concernant ces cas dans le tableau de la page suivante.

- BALINT et ses collaborateurs, en Mai 1954, signalèrent en Grande Bretagne, quatre cas de goîtres cliniquement isolés sans signes de myxoedème sur un total de 11 malades ayant tous reçu du P.A.S. pendant plus de six mois à raison de 20 g. par jour pendant trois mois, puis 15 g. par jour ensuite. Les auteurs ne mentionnèrent pas de résultats de tests biologiques.

Malades	Age	Sexe	Traitement	Durée avant le goître	Cholestérol	M.B.
J.H.	24	F.	Streptomycine + P.A.S.	9 mois	-	-
H.Z.	50	F.	D°	8 mois	2.37 g.	-11%
M.T.	34	F.	D°	6 mois	-	-
M.J.	22	M.	D°	7 semaines	2.22	- 6 %
P.O.	22	F.	D°	9 mois	-	-
R.S.	45	F.	D°	5 mois	1.70	- 1 %
V.S.	36	F.	D°	4 mois	2.30	-20 %
R.A.	20	F.	Isoniazide + P.A.S.	5 mois	1.72	-12 %
R.R.	20	M.	Streptomycine + Isoniazide + P.A.S.	9 mois	2.28	-

(D'après BRINKMAN et COATES)

+

+ +

B.- Les GOITRES avec TABLEAU RAPPELANT le MYXOEDEME :

D'autres fois, il n'existe pas seulement un goître et des signes biologiques d'hypothyroïdie mais aussi des signes cliniques d'hypothyroïdie rappelant un myxoedème plus ou moins fruste, plus ou moins complet.

- CLAUSEN et KJERULF-JENSEN, en Mars 1951, au Danemark, furent les premiers à décrire des manifestations de dysfonctionnement thyroïdien à type d'hypothyroïdie qu'ils rattachèrent à l'absorption de P.A.S. Ils notèrent chez trois malades tuberculeux : un goître, un M.B. abaissé, une rétention de l'eau dans l'organisme et une impuissance sexuelle dans un des cas.

- KOMROWER, en Grande Bretagne, en Novembre 1951, publia un tableau très évocateur chez une fille de 8 ans et demi qui avait reçu 9 puis 12 g. de P.A.S. par jour pendant dix mois.

Les symptômes comprenaient : un goître diffus et ferme; des signes cliniques de myxoedème : faciès bouffi, peau et cheveux secs, pouls lent entre 60 et 70, augmentation généralisée du volume du coeur à la radio; troubles psychiques : enfant triste, apathique, geignante, non coopérante; un signe biologique d'hypothyroïdie : cholestérol à 2g50. Il n'y eut pas de M.B., l'enfant étant trop hostile.

- RISKÀ, en Septembre 1952, signala en Finlande quatre cas de manifestations thyroïdiennes dont deux goîtres avec signes d'hypothyroïdie après un traitement au P.A.S. ayant duré de nombreux mois.

- DAVIES et GALBRAITH, auteurs britanniques, rapportèrent, en Juin 1953; l'observation d'un homme de 28 ans sans aucun antécédent thyroïdien, ayant pris du P.A.S. pendant cinq mois à raison de 10 puis de 12 g. par jour., le goître était diffus, insensible. Il existait une bouffissure de la partie supérieure de la face, une perte de l'appétit, une sensibilité accrue au froid. Le M.B. était à - 21 %, le cholestérol à 2.68 g. au moment où ils furent le plus perturbés.

- BRINKMAN et COATES, que nous avons déjà cités précédemment, relevèrent deux tableaux myxoedemateux parmi leurs onze malades présentant un goître.

Le premier survint chez une femme de 26 ans qui prenait du P.A.S. depuis douze mois à raison de 12 g. par jour. Elle était atteinte d'un goître avec un périmètre cervical de 36.8 cm, associé à un faciès myxoedemateux typique et à une augmentation de poids. Le cholestérol sanguin était à 3.26 g.

Le deuxième cas était celui d'une femme de 40 ans prenant 12 g. de P.A.S. par jour depuis cinq mois et présentant un goître un faciès myxoedemateux et une fatigue accompagnée de somnolence, avec un cholestérol à 3.050 g. et un M.B. à - 4 %.

C.- LES GOÎTRES AVEC SIGNES d'HYPERTHYROIDIE :

Les symptômes d'hyperthyroïdie sont beaucoup moins fréquents que ceux d'hypothyroïdie, cependant certains auteurs en ont rapporté des observations :

- RISKÀ en plus de ses deux malades hypothyroïdiens en signala deux autres atteints d'hyperthyroïdie avec exophtalmie et symptômes de thyrotoxicose après une longue durée de P.A.S. thérapie.

- VIDAL et PLANE, à la séance du 12 Février 1955 de la Société Française de la Tuberculose, rapportèrent quatre observations de goîtres avec quelques signes d'hyperthyroïdie.

Premier cas : Chez une jeune fille de 20 ans sans antécédents endocriniens, après 6 mois et demi de P.A.S. (au total 2.200 g.) apparut une légère hypertrophie thyroïdienne. On arrêta le produit pendant trois mois environ puis au bout d'une nouvelle cure de deux mois (1.000 g. de P.A.S.), apparut un goître, le pouls était à 90, le métabolisme basal à + 13.5 %. Peu de temps après l'apparition de ces signes, survenue d'un état anxieux avec agitation, élévation de la température à 40°, puis agitation extrême, délire et enfin coma avec respiration stertoreuse, myosis, fièvre à 41°, azotémie à 0.80 g., albuminurie légère. Les auteurs ne donnèrent pas de renseignements sur la terminaison du coma, la malade ayant été emportée par ses parents. On peut se demander si ces accidents ont été dus à un état de thyrotoxicose.

Deuxième cas : Chez une jeune fille de 18 ans et demi, après 5 mois et demi de P.A.S. (2.000 g. en tout), sans antécédents endocriniens, survint un goître avec périmètre cervical de 33 cm., s'accompagnant d'un pouls à 100 et d'un M.B. à + 14.5 %.

Troisième cas : Une jeune fille de 19 ans et demi, après moins de un mois de P.A.S., mais atteinte d'un dérèglement endocrinien antérieur, présenta, elle aussi, un goître avec périmètre cervical de 33 cm., pouls à 128, M.B. à + 22 % et, fait à noter, une exophtalmie discrète.

Quatrième cas : C'est celui d'une femme de 26 ans, sans antécédents endocriniens, qui après 400 g. seulement de P.A.S., fut atteinte d'un goître important lui donnant un périmètre cervical de 37.5 cm. Il existait une tachycardie à 100 - 120. On ne pratiqua pas de métabolisme de base.

- TANDHANAND et BURI, enfin, en Grande-Bretagne, au mois d'Août 1956, publièrent une autre observation de goître s'accompagnant de divers symptômes d'hyperthyroïdie. Il s'agissait d'une femme de 32 ans ayant pris 12 g. par jour de P.A.S. pendant 13 mois. Elle présentait un goître avec périmètre cervical de 33 cm., des signes cliniques d'hyperthyroïdie : accélération du pouls (104), amaigrissement malgré un appétit vorace, irritabilité, sensation de chaleur; des tests biologiques d'hyperthyroïdie : hypocholestérolémie à 1.40 g., M.B. à + 25.1 %.

= Parmi toutes ces observations, nous relevons donc toujours la présence d'un goître, mais il peut s'agir de :

1° - Goîtres cliniquement isolés avec ou sans signes biologiques d'hypothyroïdie (cholestérol sanguin élevé, M.B. abaissé) :

17 cas, les plus fréquents.

2° - Goîtres avec talbeau rappelant le myxoedème :

9 cas, moins fréquents,

pouvant comprendre des signes tels que :

- faciès bouffi, troubles des phanères, augmentation de poids
- troubles psychiques, fatigue, somnolence, sensibilité accrue au froid
- bradycardie et même dans un cas augmentation de volume du coeur

et bien entendu : cholestérol sanguin élevé, métabolisme de base abaissé.

3° - Goîtres avec signes d'hyperthyroïdie :

7 cas, les moins fréquents,

avec le plus souvent seulement un M.B. élevé et une tachycardie et plus rarement : une exophtalmie, un amaigrissement, des troubles du caractère.

CAS PARTICULIERS

Nous avons voulu mettre à part la publication de HAMILTON en Grande Bretagne en Janvier 1953, à cause de sa particularité. Un jeune homme de 19 ans, atteint de lésions pulmonaires tuberculeuses bilatérales, avait déjà présenté avant la période de l'observation et sous l'influence d'un traitement par le P.A.S., deux poussées antérieures d'hypertrophie thyroïdienne. On reprit le même traitement à raison de 7.5 g. de P.A.S. par jour en doses fractionnées. Au bout de trois jours seulement, l'hypertrophie thyroïdienne réapparut pour progresser jusqu'au 17ème jour, moment où l'on arrêta le traitement du fait de symptômes toxiques : anorexie, vomissements, céphalées, vertiges, tandis qu'une légère exophtalmie était survenue. Le 35ème jour, le goître avait disparu. La reprise ultérieure du P.A.S. associé à l'extrait thyroïdien, par deux fois, ne ramena pas d'hypertrophie thyroïdienne mais fit

réapparaître les symptômes toxiques. On ne pratiqua pas de tests biologiques. On peut penser que les signes toxiques furent ici, soit des manifestations d'intolérance au produit, soit des signes de la série thyroïdienne comme pouvait le faire penser l'association à une légère exophtalmie.

- Association du P.A.S. aux thiosemicarbazones -

Nous avons mis à part les observations de malades traités par cette association et ayant présenté des perturbations thyroïdiennes. Le pouvoir antithyroïdien des thiosemicarbazones est un fait acquis et leur association au P.A.S. risque donc de fausser le problème des rapports entre le P.A.S. et le corps thyroïde.

BERQVIST et DE MARE, en Suède, en Février 1952, publièrent quatre cas d'hypertrophie thyroïdienne sur 54 malades traités par dihydrostreptomycine, P.A.S. et Conteben. Deux malades manifestaient des signes concomittants d'hypothyroïdie. L'un de ces derniers mourut dans un état de délire hallucinatoire et de confusion mentale avec des symptômes d'œdème cérébral. La question était de savoir si ces symptômes étaient dus à l'action directe de la thiosemicarbazone à l'étage cérébral ou s'il fallait en rendre responsable l'hypothyroïdie.

LIBRACH, au mois de Septembre 1952, en Angleterre, rapporta l'histoire d'une jeune fille de 23 ans traitée depuis 2 mois $\frac{1}{2}$ par thiosemicarbazone ("Ethizone") et P.A.S. qui présentait un goitre cliniquement isolé mais avec signes biologiques d'hypothyroïdie : cholestérol à 2.70 g. et M.B. à - 22 %.

ÉVOLUTION DES TROUBLES OBSERVÉS

Devant les perturbations que nous venons de décrire, les auteurs ont observé plusieurs conduites :

- soit simplement arrêt du P.A.S.,
- soit maintien du P.A.S. sans autre adjonction thérapeutique;
- soit tentatives de traitement des troubles observés, par l'iode ou l'extrait thyroïdien, le P.A.S. étant : ou bien arrêté, ou bien maintenu.

A.- EVOLUTION APRES ARRET SIMPLE du P.A.S.

On assiste en règle dans ce cas à une régression le plus souvent rapide des manifestations de dysfonctionnement thyroïdien.

- Dans notre observation, il y eut une régression rapide du goître en 15 jours après l'arrêt du P.A.S. tandis que le M.B. revenait plus lentement, en quelques mois à la normale.

- CLAUSEN et KJERULF-JENSEN signalent une disparition des symptômes d'hypothyroïdie chez leurs trois malades deux à quatre semaines après l'arrêt de la P.A.S. thérapie.

- KOMROWER, une disparition du goître et du tableau myxœdémateux vingt jours environ après la cessation du traitement.

- RISKA, une disparition soudaine du goître et de l'hypothyroïdie quelques semaines après l'arrêt du P.A.S. dans un de ses cas.

DAVIES et GALBRAITH observent quatre semaines après l'interruption du P.A.S. l'absence des signes cliniques d'hypothyroïdie,

en particulier de la bouffissure du visage; le goître est alors seulement palpable, le M.B. normal, le cholestérol encore un peu augmenté. Quatre mois plus tard, il ne persiste plus aucun signe.

- Parmi les 11 malades de BRINKMAN et COATES, le P.A.S. ne fut interrompû que pour deux d'entre eux, atteints de goîtres cliniquement isolés, qui regressèrent totalement en deux ou trois semaines.

- Dans une de leurs observations de goîtres associés à une hyperthyroïdie, VIDAL et PLANE indiquent un effacement progressif et total de l'hypertrophie thyroïdienne dans les mois qui suivent l'arrêt du P.A.S.

- TANDHANAND et BURI mentionnent une amélioration progressive de l'état hyperthyroïdien à la suite de l'arrêt du P.A.S.

Dans quelques cas cependant, les troubles sont beaucoup plus longs à disparaître, et en particulier le goître, puisque VIDAL et PLANE, dans deux autres cas, mentionnent, au bout de plusieurs mois après l'arrêt du P.A.S., la présence et même l'accentuation des perturbations thyroïdiennes.

B.- EVOLUTION des TROUBLES, le P.A.S. ETANT MAINTENU SANS AUTRE ADJONCTION THERAPEUTIQUE :

Les auteurs ayant adopté cette conduite ont été moins nombreux. On pourrait penser qu'en cas de goîtres cliniquement isolés, le maintien du P.A.S. puisse amener un dysfonctionnement thyroïdien plus grave, mais il ne semble pas que cette hypothèse soit vérifiée par les faits publiés.

- RISKA signale dans une de ses observations la disparition du goître et de l'hypothyroïdie malgré le maintien du P.A.S.

- COULAUD pour ses trois malades a poursuivi le traitement au P.A.S. (pendant 18 mois encore pour l'un d'eux) sans mentionner de plus grand dommage au point de vue thyroïdien.

- BRINKMAN et COATES surtout ont apporté des précisions intéressantes. Parmi leurs onze malades, quatre malades

avec goîtres cliniquement isolés ont été suivis après l'apparition de ces goîtres, le P.A.S. étant continué, l'une de ces malades pendant cinq mois, les autres pendant deux mois et sans traitement dirigé contre ces goîtres. Ils persistèrent inchangés et il n'y eût pas apparition de signes de myxoedème. Chez deux autres malades du même type, le goître disparut spontanément sans traitement et malgré le maintien du P.A.S. mais réapparut 6 et 8 semaines plus tard.

Il apparaîtrait donc qu'en cas de maintien du P.A.S. après l'apparition des manifestations thyroïdiennes et sans traitement dirigé contre elles, ces dernières persistent inchangées le plus souvent, mais puissent parfois disparaître spontanément pour réapparaître par la suite. On ne peut cependant affirmer que le maintien du P.A.S. ne comporte pas un risque d'apparition de troubles plus graves, en particulier d'un tableau myxoedemateux s'il n'est pas déjà installé, car les observations à ce sujet ne sont pas assez nombreuses.

C.- TRAITEMENT des MANIFESTATIONS THYROIDIENNES :

On a essayé de lutter contre le goître et les autres perturbations thyroïdiennes dues à un traitement par le P.A.S. Deux méthodes ont été utilisées : l'une employant l'iode, l'autre l'extrait thyroïdien. L'extrait thyroïdien paraît efficace mais non l'iode.

- HAMILTON, dans sa curieuse publication de goître à répétition chez un jeune homme de 19 ans, à chaque fois que le P.A.S. était repris, constata que l'hypertrophie thyroïdienne n'apparaissait plus si l'on associait de l'extrait thyroïdien au P.A.S.

- BRINKMAN et COATES tentèrent l'emploi de l'iode et de l'extrait thyroïdien avec maintien du P.A.S.

L'iode fut essayé dans deux cas. Dans un cas de goître avec myxoedème associé, on donna d'abord 2 cc de solution de Lugol équivalents à 0.26 g. d'iode par jour, puis ensuite 3 cc par jour, sans aucun résultat. Il se révéla tout aussi inefficace dans un cas de goître cliniquement isolé.

L'extrait thyroïdien fut essayé dans quatre cas et se montra toujours efficace. Dans le même cas de goître avec myxoedème où l'iode avait été inefficace, il fut donné, pendant deux semaines à raison de 0.030 g. par jour, puis à raison de 0.065 g. par jour. Cinq

semaines plus tard, les signes cliniques de myxoedème associés au goître avaient disparu. Cependant, le corps thyroïde ne récupéra pas ses dimensions normales pendant le traitement P.A.S.-Streptomycine. L'extrait thyroïdien fut continué en association sans réapparition des signes de myxoedème. Dans l'autre cas de goître avec myxoedème de ces deux auteurs, l'extrait thyroïdien amena une amélioration patente en moins de deux semaines après le début de l'administration. Sur deux cas de goîtres cliniquement isolés : dans l'un, le goître disparut en moins d'un mois; dans l'autre, il avait diminué de volume deux semaines après le début de l'administration d'extrait thyroïdien.

- BALINT et ses collaborateurs, contrairement aux deux précédents auteurs, signalèrent de bons résultats obtenus avec l'iode. A deux de leurs malades présentant des goîtres isolés, ils administrèrent de l'iodure de potassium : 0.010 g. par jour pendant une semaine, le P.A.S. étant arrêté. Un mois plus tard, l'hypertrophie thyroïdienne avait régressé.

Mac GREGOR et SOMNER réfutèrent l'allégation de BALINT et de ses collaborateurs sur l'efficacité de l'iode. Celle-ci, dirent-ils, ne pourrait être prouvée que si l'iodure était administrée en même temps que le P.A.S. et non après l'arrêt de ce dernier, arrêt qui suffit seul dans la plupart des cas à amener la régression du goître. Or, les deux auteurs précédents, dans ces conditions de maintien du P.A.S. et avec de larges doses d'iodure, n'exercèrent aucun effet sur le goître d'un de leurs malades, tandis qu'il disparut aussitôt que l'on donna de l'extrait thyroïdien à la place de l'iodure.

= Il semble donc bien prouvé que l'iode soit inefficace et l'extrait thyroïdien efficace dans le traitement des perturbations thyroïdiennes dues au P.A.S., tout au moins en ce qui concerne les goîtres isolés et les goîtres avec myxoedème. Nous en verrons plus loin la confirmation expérimentale chez l'animal et l'explication physiologique.

COMMENTAIRES SUR LES CIRCONSTANCES d'APPARITION

des TROUBLES THYROIDIENS DUS AU P.A.S.

Il nous a semblé intéressant de dégager de l'ensemble des cas observés quelques données sur les circonstances étiologiques qui entourent l'apparition des signes de dysfonctionnement thyroïdien au cours du traitement par le P.A.S. Certaines sont évidentes et reconnues par tous les auteurs, d'autres sont discutées et diversement interprétables, d'autres n'avaient pas encore été envisagées.

Nous étudierons successivement : la responsabilité du P.A.S. dans les troubles observés, puis la fréquence de ces troubles, ensuite les circonstances étiologiques concernant le malade, enfin les circonstances étiologiques concernant l'administration du P.A.S.

A.- RESPONSABILITE du P.A.S. dans les TROUBLES OBSERVES :

Cette responsabilité n'est plus à démontrer.
Elle est prouvée surabondamment :

- dans certaines observations publiées, le P.A.S. était donné isolément, aucun autre médicament ne pouvant alors être invoqué;

- certains malades réagirent par une hypertrophie thyroïdienne à chaque cure de P.A.S., tel fut le cas du malade de HAMILTON.

- dans le groupe des onze malades de BRINKMAN et COATES, qui recevaient tous un traitement associé, le P.A.S. était le seul médicament administré à la totalité des onze malades.

Ces faits confirment que le P.A.S. est bien l'agent responsable des troubles observés.

B.- FREQUENCE des SIGNES de DYSFONCTIONNEMENT THYROIDIEN PENDANT la P.A.S. THERAPIE :

Cette fréquence est peu importante si l'on considère le nombre énorme de malades tuberculeux ayant été traités par

le P.A.S. depuis sa découverte. Cependant, cette fréquence est sans doute plus grande qu'en serait tenté de le croire. Certaines manifestations thyroïdiennes, alors que ces faits n'étaient pas connus, n'ont pas dû être rattachées à l'absorption de P.A.S. et n'ont pas été publiées.

D'autre part, si les manifestations cliniques ne sont pas d'observation courante, cela ne veut pas dire qu'il n'y ait pas en dehors d'elles des perturbations biologiques. En effet, les taux de fixation thyroïdienne d'iode radio-actif chez des malades tuberculeux traités au P.A.S. et pris au hasard, ont pratiquement toujours montré des anomalies.

C.- CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES CONCERNANT le MALADE :

1° - Le sexe.-

Le sexe paraît jouer un rôle. Bien qu'il y ait les mêmes proportions d'hommes et de femmes traités par le P.A.S., il y a environ trois fois plus de cas publiés chez des femmes. Ce fait ne peut d'ailleurs surprendre, les affections thyroïdiennes en général étant plus fréquentes chez la femme que chez l'homme.

2° - L'âge.-

Il s'agit en règle d'adultes jeunes, mais c'est aussi à ce groupe de sujets que le traitement anti-tuberculeux est le plus souvent appliqué. Les enfants ne sont pas cependant exempts des réactions thyroïdiennes au P.A.S. : notre observation est celle d'une petite fille de 7 ans $\frac{1}{2}$; KOMROWER rapporte le cas d'un enfant de 8 ans $\frac{1}{2}$. Par contre, il n'y a pas de cas publié au-delà de 50 ans.

3° - Les antécédents endocriniens.-

Il est logique de penser que des antécédents endocriniens, en particulier thyroïdiens, constituent un facteur favorisante. Pour l'un des trois malades de CLAUSEN et KJERULF-JENSEN, pour l'un des quatre malades de BALINT et de ses collaborateurs, il existait des antécédents familiaux de goîtres. L'une des quatre malades de VIDAL et PLANE présentait un nanisme disproportionné avec hypertrophie des seins, règles irrégulières, pilosité rare, 17 - céto-stéroïdes très abaissés (4 mg.)

4° - Région d'origine des malades

La région d'origine des malades tuberculeux traités par le P.A.S., s'il s'agit d'une région de goîtres endémiques, a-t-elle une influence sur le développement ultérieur de réactions thyroïdiennes ? COULAUD le pense. Deux de ses trois malades étaient issues de régions goitrigènes. BRINKMAN et COATES notent cependant soigneusement que, parmi leurs onze malades atteints de goîtres, il n'existait aucune répartition géographique particulière.

D.- CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES CONCERNANT

1° ADMINISTRATION du P.A.S.

1° - Forme et Voies d'administration -

La forme du P.A.S. ne semble jouer aucun rôle. Il s'agit en général du para-aminosalicylate de sodium sous forme de poudre, de tablettes, de solution, etc ..Il n'en est peut-être pas de même de la voie d'administration. Il semble, quoique beaucoup d'auteurs ne le précisent pas, que les manifestations thyroïdiennes soient survenues surtout après P.A.S. buccal. Ceci serait logique. On sait que le P.A.S. s'élimine rapidement. Or, dans le cas d'une perfusion intra-veineuse, la concentration sanguine du P.A.S. est forte pendant quelques heures, mais une fois toutes les 24 heures seulement. Il n'en est pas de même en cas de P.A.S. buccal où le fractionnement des doses est responsable d'un plus grand nombre d'heures pendant lesquelles la concentration sanguine du P.A.S. est importante. Ce ne serait donc pas la voie elle-même qui serait importante, mais bien le fractionnement des doses en cas d'emploi de la voie buccale. Nous y reviendrons.

2° - Posologie. Durée d'administration -

Ces facteurs sont certainement essentiels dans la production des réactions thyroïdiennes dues au P.A.S.

Les doses quotidiennes sont en général aux environs de 12 g. par jour dans la plupart des observations publiées. Ce ne sont pas là des doses énormes. Mais ce qui semble compter, c'est la dose totale, autrement dit, la durée d'administration. Certes, il existe des cas peu nombreux où les manifestations apparurent peu de temps après le début du P.A.S. : une observation de BRINKMAN et COATES

après 7 semaines seulement, deux observations de VIDAL et PLANE, dont l'une après moins de un mois de traitement. Mais il peut s'agir là d'une sensibilité thyroïdienne particulière : chez une des deux malades de VIDAL et PLANE, il existait d'ailleurs des troubles endocriniens antérieurs que nous avons énumérés précédemment.

En dehors de ces faits, dans les autres cas, c'est après plusieurs mois de traitement (7 mois pour la moyenne des cas publiés) qu'apparaissent les perturbations du corps thyroïde. Une illustration probante en est donnée par BALINT et ses collaborateurs, puisque, sur onze de leurs malades ayant reçu du P.A.S. pendant plus de six mois, à raison de 20 g. par jour pendant trois mois, puis de 15 g. par jour ensuite, quatre furent atteints de goîtres.

3° - L'association médicamenteuse.-

On a vu des cas de goîtres provoqués aussi bien par le P.A.S. seul, que par le P.A.S. associé aux autres médicaments anti-tuberculeux. Son association à la streptomycine et à l'isoniazide n'évite pas l'apparition éventuelle de troubles thyroïdiens. Ces traitements polyanthibiotiques sont d'ailleurs depuis quelques années la règle constante. Il faut signaler ici que des expériences ont montré la réalité d'un faible pouvoir antithyroïdien de l'isoniazide. Nous y reviendrons.

Très particulière est l'association aux thiosemicarbazones, comme nous l'avons déjà signalé à propos des observations de BERGQVIST et DE MARE et de LIBRACH. Bien que ce dernier tienne le seul P.A.S. pour responsable, il semble bien que ces deux médicaments soient synergiques dans leur action sur le corps thyroïde comme c'est l'avis des deux premiers auteurs, se fondant sur l'action antithyroïdienne des thiosemicarbazones étudiée expérimentalement.

INFLUENCE SUR LA TUBERCULOSE DES MODIFICATIONS DU CORPS THYROÏDE

COULAUD, en Février 1954, dans chacune des observations qu'il présenta, nota "une amélioration vraiment extraordinaire" de la tuberculose coïncidant avec l'apparition d'un goitre au bout de 8 à 10 mois de P.A.S. Se fondant sur le pouvoir anti-thyroïdien du P.A.S., que lui confirmaient ses premières expériences sur les rats, il se demanda si ce n'était pas l'action antithyroïdienne du P.A.S. qui était responsable de ces améliorations. En effet, d'après cet auteur : "tout ce qui a une action modératrice sur la fonction thyroïdienne normale paraît avoir une influence heureuse sur la tuberculose". Il distingua dans le P.A.S. deux actions possibles : l'une, précoce, action bactériostatique, démontrée *in vitro*, l'autre tardive, due à l'action antithyroïdienne du produit au bout d'un certain temps de traitement.

Que penser de cette hypothèse ? Elle met en jeu les rapports entre corps thyroïde et tuberculose. On sait combien ils sont discutés. Certes, l'hyperthyroïdie paraît être un facteur d'aggravation de la tuberculose. Plusieurs faits le prouvent comme le remarque COULAUD. Les étapes de la vie génitale chez la femme telles que : puberté, menstruation, grossesse, ménopause, qui s'accompagnent souvent d'une hyperthyroïdie, s'accompagnent volontiers aussi d'une poussée évolutive de la tuberculose si celle-ci est mal surveillée. L'opothérapie thyroïdienne semble exercer un rôle défavorable sur la tuberculose. Mais l'hypothyroïdie a-t-elle au contraire une action favorable sur l'évolution de la maladie ? La question est très controversée. COULAUD pense cependant qu'il en est ainsi. Selon lui, dans les régions goitrigènes, les goitreux deviennent exceptionnellement tuberculeux et il existerait une véritable opposition entre goitre endémique et tuberculose. Les myxoedemateux seraient eux aussi rarement atteints, mais l'on sait que classiquement, on pensait le contraire. Par ailleurs, LIBRACH cite plusieurs cas où l'administration de thiouracile à des malades tuberculeux entraîna une aggravation des lésions.

Il n'est donc pas prouvé qu'un hypofonctionnement thyroïdien soit bénéfique dans la maladie tuberculeuse et, d'autre part, le P.A.S. provoque parfois au contraire une hyperthyroïdie.*

Il ne semble donc pas qu'on puisse beaucoup compter sur l'action anti-thyroïdienne du médicament dans le traitement de la tuberculose.

L'amélioration constatée par COULAUD lors de l'apparition du goître, n'est peut-être qu'une simple coïncidence. Aucun autre auteur ne rapporte un tel fait. Dans beaucoup de publications, il n'est même pas fait mention de l'évolution de la tuberculose au moment des troubles thyroïdiens. Dans d'autres, on constate que l'amélioration avait commencé bien avant l'apparition du goître. Elle s'était fait sentir trois mois avant la survenue du goître et de l'hypothyroïdie dans l'observation de KOMROWER, cinq mois avant dans celle de DAVIES et GALBRAITH. VIDAL et PLANE, dans leurs quatre cas de goîtres associés à des signes d'hyperthyroïdie, ne notent pas d'effet sur la tuberculose ou mentionnent l'existence d'une amélioration antérieure aux troubles thyroïdiens, comme c'est aussi le cas de la publication ultérieure de TANDHANAND et BURI. Bien que ces deux dernières publications rapportent des signes associés d'hyperthyroïdie, la maladie n'a pas été à l'inverse influencée défavorablement.

Il semble bien, en conclusion, qu'il n'y ait guère de relation entre le développement des manifestations thyroïdiennes dues au P.A.S. et l'évolution de la tuberculose.

MÉCANISME D'ACTION DU P.A.S

SUR LE CORPS THYROÏDE

Si certaines perturbations thyroïdiennes dues au P.A.S., rapportées par certains auteurs, paraissent discordantes en regard de la majorité des observations publiées, le désaccord s'accuse bien plus encore dès que l'on aborde l'étude du mécanisme physio-pathogénique de l'action du P.A.S. sur le Corps thyroïde. Les interprétations, dénuées souvent de support expérimental, abondent. Les théories, les suppositions se multiplient, fréquemment contradictoires. Il serait vain et sans intérêt de donner ici un compte-rendu décousu des diverses hypothèses en présence. Nous avons préféré prendre parti et dégager un mécanisme d'action plausible s'appuyant sur des faits expérimentaux sérieux. Nous envisagerons ensuite rapidement les autres théories qui relèvent souvent de la simple spéculation.

PREMIERS ELEMENTS APPORTES par les ETUDES de FIXATION THYROÏDIENNE d'IODE RADIO-ACTIF

L'iode radio-actif a permis d'éclaircir plusieurs points de l'action du P.A.S. sur le métabolisme iodé au niveau de la thyroïde. Les expériences ont été pratiquées chez l'homme et chez les animaux avant, pendant et après des traitements au P.A.S. plus ou moins prolongés.

A.- L'ADMINISTRATION de P.A.S. DIMINUE la FIXATION d'IODE AU NIVEAU du CORPS THYROÏDE :

1°- Au cours d'une perfusion intra-veineuse de P.A.S. chez l'homme

(HANNGREN) (Fig.1)

Sur ce schéma :

- la courbe en pointillé représente la courbe de fixation normale d'un malade tuberculeux pulmonaire n'ayant pas reçu de chimiothérapie (dose orale de 0.1 millicuries d'iode 131).

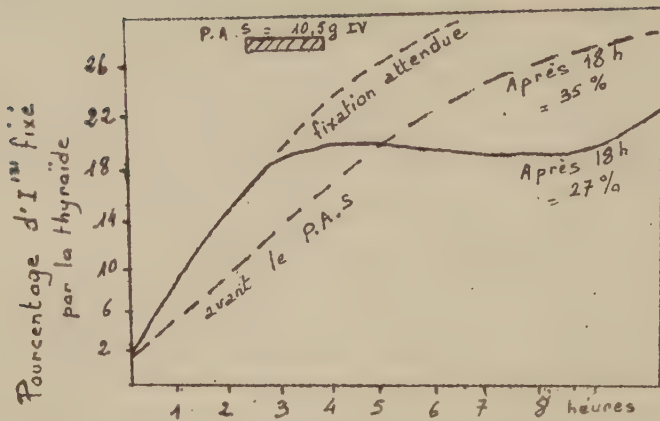


FIG.1 - Inhibition de la fixation d'I.131 au niveau de la thyroïde après 10.5 g. de P.A.S. en perfusion intra-veineuse.

(D'après HANNIGREN).

- Chez le même malade, après une dose identique d'iode 131, mais après trois semaines de traitement au P.A.S. :

- la première partie de la courbe est plus abrupte.
- on pouvait attendre ensuite la courbe portée en pointillé
- mais au bout de 2 heures et demie, on administra pendant une heure et demie une perfusion de 300 cc de solution de P.A.S. de sodium (renfermant 10.5 g. de P.A.S.) et au bout de 45 minutes environ la courbe resta stationnaire (pour plus de 4 heures). Si ensuite la fixation d'iode 131 augmente un peu à nouveau, c'est que la concentration du P.A.S. dans le sang tombe très rapidement dans les heures qui suivent, le P.A.S. étant très rapidement excrété.
- après 18 heures, 27 % d'iode 131 seulement était fixé contre 35 % dans la courbe témoin.

La fixation thyroïdienne d'iode 131 sous perfusion de P.A.S. est donc inférieure à celle obtenue en l'absence de P.A.S.

2° - Chez des malades tuberculeux après un court traitement au P.A.S. (SUTHERLAND)

On pratiqua un taux de fixation thyroïdienne d'iode 131 en 24 heures avant et après un court traitement de 12g. par jour de P.A.S.

	Fixation avant le P.A.S. Moyenne des malades	Fixation après 7 Jours P.A.S. Moyenne des ma- lades
Groupe de 5 malades	20 %	14 %
Groupe de 3 malades	31 %	Après 21 à 30 jours 15 %

La fixation d'iode 131 des 24 h. sous traitement au P.A.S. est là encore nettement diminuée.

3° - Fixation thyroïdienne d'iode 131 chez des rats après P.A.S.

(WONG et ses collaborateurs) (Fig.2)

A des groupes de 10 rats, on donnait :

- Premier groupe témoin : régime de base
- Deuxième groupe : régime de base + 1 % de P.A.S.
- Troisième groupe : régime de base + 0,2 % de propyl -
thiouracile (P.T.U.)

ceci pendant deux semaines.

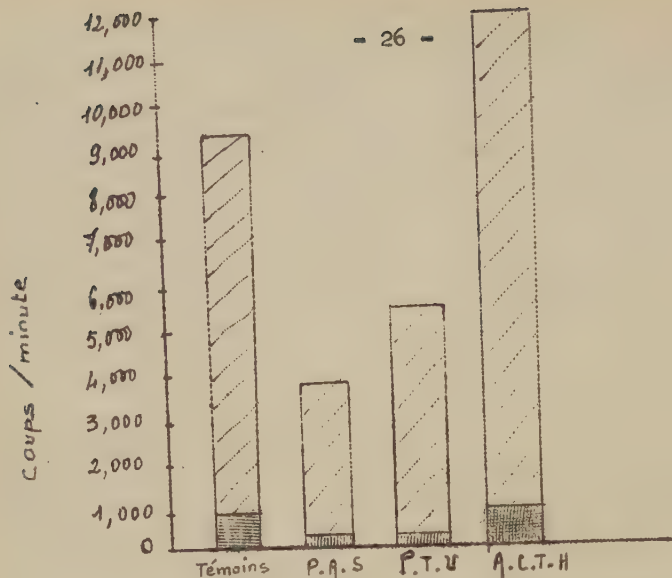
A la fin de cette période 64c d'iode 131 furent injectés dans le péritoine chez tous les animaux et l'on retira la nourriture des cages. Quatre heures après, les animaux furent sacrifiés et les thyroïdes pesées et préparées. On mesura alors la radio-activité totale des thyroïdes à l'aide d'un compteur.

Les corps thyroïdes des groupes P.A.S. et propylthiouracile étaient hypertrophiés par rapport à ceux des témoins. La concentration en iode 131 dans les glandes thyroïdes du groupe P.A.S. était ramenée à 20 % de celle des témoins et le contenu total d'iode 131 de ces glandes hypertrophiques était 40 % de celui des témoins.(figure 2 page suivante)

(Nous envisagerons plus loin la comparaison entre P.A.S. et propylthiouracile quant à leur action antithyroïdienne.

4° - Mesures de l'élimination urinaire d'iode 131 chez des malades tuberculeux traités au P.A.S. (BALINT et ses collaborateurs)

Il s'agissait de malades tuberculeux pris au hasard, ne manifestant pas de troubles thyroïdiens apparents.



(D'après WONG et ses collaborateurs)

FIG.2 - Action du P.A.S. du P.T.U. et de l'A.C.T.H. sur la fixation thyroïdienne d'I 131.

coups / minute dans la glande totale
 coups / minute / mg. de thyroïde

N.B. - Les auteurs étudièrent aussi sur un autre groupe l'action de l'injection d'A.C.T.H. Nous y reviendrons plus loin.

+
+ +

D'après l'auteur, l'excrétion urinaire d'iode 131 de la 8ème à la 24ème heure présente un indice inverse de celui de la fixation thyroïdienne.

Chez les malades soumis au P.A.S., on enregistre une augmentation de l'excrétion urinaire d'iode 131, donc une diminution de la fixation thyroïdienne.

G r o u p e	Excrétion urinaire d'iode 131 (Pourcentage de la dose administrée). Moyenne des malades entre la 8° & la 24° heure
Témoins (32 malades)	13.6 %
Malades traités au P.A.S. depuis 3 mois ou plus (30 malades)	19.9 %

(D'après BALINT et ses Collaborateurs)

Nous voyons donc, à la lumière de ces expériences choisies parmi les plus représentatives, qu'au cours d'un traitement par le P.A.S. chez l'homme ou chez l'animal de laboratoire, la fixation d'iode radio-actif au niveau du corps thyroïde est diminuée.

B.- Le P.A.S. N'EMPECHE PAS la CAPTATION de l'IODE INORGANIQUE
PAR le CORPS THYROÏDE, MAIS IL INHIBE PARTIELLEMENT
la FIXATION ORGANIQUE de l'IODE SUR les PROTEINES
(ET PAR CONSÉQUENT la SYNTHÈSE de l'HORMONE THYROIDIENNE) :

1° - Travaux de EDWARDS et de ses Collaborateurs (Novembre 1954)

Ces auteurs firent des expériences très démonstratives qui semblent avoir expliqué une grande partie de l'action du P.A.S. sur le métabolisme de l'iode thyroïdien, action du type thiouracile.

a.- Action du P.A.S. sur l'accumulation de l'iode 131 au
niveau de la thyroïde quand la synthèse de l'hormone
est bloquée par inhibition de la fixation organique
de l'iode (Fig.3)

Chez deux malades atteints de thyroétoxicose et deux malades à thyroïde normale, on bloqua la fixation organique de l'iode par 200 mg. de méthimazole buccal. Une heure plus tard, on donna la dose buccale d'iode 131 . Quand le taux d'iode 131 thyroïdien se fut élevé, on administra 5 g. de P.A.S. de sodium buccal. On constata que le taux d'iode 131 restait à peu près le même pendant l'heure suivante et même chez deux malades, continuait à s'élever légèrement.

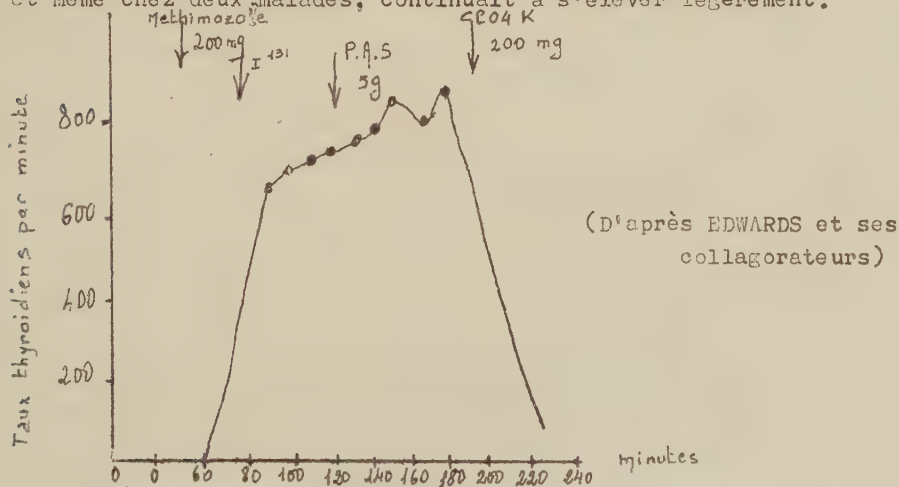


FIG. 3.- (Malade atteint de thyroétoxicose)

Le P.A.S. ne provoqua donc pas la "décharge" de l'iode ^{131}I accumulé par la thyroïde qui ne pouvait être en majeure partie, dans ce cas, que de l'iode ^{131}I inorganique. Donc, son action antithyroïdienne ne s'exerce pas sur la captation de l'iode inorganique par la thyroïde contrairement à celle du perchlorate ou du thiocyanate de potassium. Pour montrer que l'iode ^{131}I accumulé pouvait être "libéré", 200 mg de perchlorate de potassium furent administrés par voie buccale, une heure après la dose de P.A.S. Le taux d'iode ^{131}I tomba alors précipitamment et tout l'iode ^{131}I fut "libéré".

b.- D'autres expériences prouvèrent à EDWARDS et ses collaborateurs que le P.A.S. inhibait partiellement la fixation organique de l'iode, donc la synthèse de l'hormone thyroïdienne (Fig. 4 & 5)

A deux malades atteints de thyroétoxicose, on donna 5 g. de P.A.S. de sodium buccal, puis, une heure plus tard, la dose buccale d'iode ^{131}I . Le chiffre thyroïdien s'éleva rapidement et atteignit son niveau supérieur après environ une heure (ce qui confirmait que le P.A.S. n'inhibait pas la captation de l'iode par le corps thyroïde). Pour obtenir la "décharge" de l'iode qui n'avait pas été organiquement fixé, on administra une dose orale de 200 mg. de perchlorate de potassium.

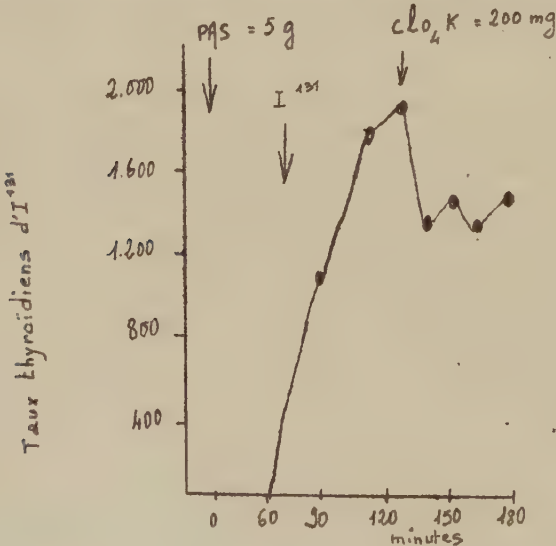


FIG. 4

(D'après EDWARDS et ses collaborateurs)

Le pouvoir de blocage de la fixation organique de l'iode était mesuré par la proportion d'iode ^{131}I disparu de la thyroïde et exprimé en pourcentage, puisque le perchlorate libérait l'iode non organiquement fixé.

Chez un malade, environ 30 % de l'iode 131 accumulé fut libéré (Fig.4), chez l'autre plus de 95 %.

Cinq malades qui recevaient du P.A.S. de sodium pour le traitement d'une tuberculose pulmonaire subirent les mêmes investigations.. Tous avaient un bon fonctionnement thyroïdien et étaient exempts de goître. La posologie du P.A.S. de sodium variait de 12 à 15 g. par jour et la durée du traitement de 4 jours à 22 semaines. L'iode 131 fut administré une heure et demie - deux heures après la dose matinale de 4 - 5 g. de P.A.S. de sodium et suivi une heure plus tard par 200 mg, de perchlorate de potassium. Les pourcentages d'iode 131 disparu étaient : 25, 30, 75, 85 et 95 % (Fig.5)

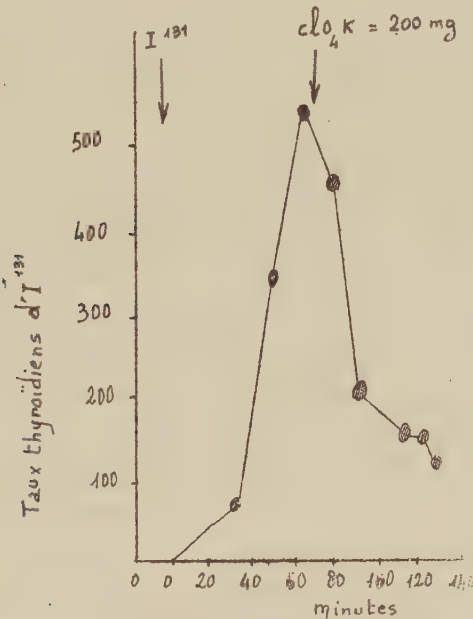


FIG.5

(D'après EDWARDS et ses collaborateurs)

= Ces résultats indiquent donc formellement que le P.A.S. inhibe partiellement la fixation organique de l'iode et qu'il constitue donc un inhibiteur généralement modéré de la synthèse de l'hormone thyroïdienne à la posologie habituellement utilisée.

2°.- TRAVAUX DE ANGEL et COLLABORATEURS (Juin 1955)

Ces auteurs travaillèrent sur des coupes de thyroïde fraîche.

150 mg de coupes de thyroïde fraîche furent placés dans une solution physiologique pendant deux heures à 37°C

en présence de 0.01 microcuries d'iode 131 et d'une certaine quantité du produit à étudier. (Ils étudièrent ainsi : le P.A.S. l'isoniazide, la streptomycine, la dihydrostreptomycine et le thiouracile). Ils évaluèrent ensuite le contenu total d'iode 131 des coupes. Les différentes fractions d'iode 131 : iode 131 organique total fixé sur les protéines, iode 131 fixé sur la diiodotyrosine, iode 131 fixé sur la thyroxine et la triiodotyronine, furent ainsi déterminées par précipitation acide et extraction au butanol. La fraction inorganique d'iode 131 fut obtenue par la différence entre l'iode 131 total et l'iode organique total fixé sur les protéines. On se servit d'un compteur de radio-activité. Pour chaque produit étudié, on fit quatre fois les expériences.

Pour le P.A.S., on obtint les résultats suivants :

	<u>Distribution de l'iode 131 dans les coupes de</u> <u>thyroïde fraîche en pourcentage de l'iode 131</u> <u>initial</u>				
	iode 131 total	iode 131 protidique	iode 131 inorganique	iode 131 dans la diiodoty- rosine	iode 131 dans la thyroxine & la tri- iodotyrosine
Témoins	63.0	50.9	12.1	44.1	6.8
10^{-3} M de P.A.S. de sodium	23.0	3.1	19.9	2.6	0.5
10^{-4} M de P.A.S. de sodium	36.4	9.6	26.8	8.2	1.4

(D'après ANGEL et ses collaborateurs)

On voit que, par rapport aux préparations témoins, il y a un effondrement de l'iode 131 protidique total et de ses deux fractions, tandis qu'il y a au contraire une augmentation de l'iode 131 inorganique malgré la diminution de l'iode 131 total.

Le P.A.S. inhibe donc partiellement (mais de manière importante dans cette expérience in vitro) la fixation organique de l'iode sur les protéines et ce faisant, il augmente l'accumulation de l'iode 131 inorganique dont il n'entrave pas la captation thyroïdienne.

C'est une action type thiouracile, mais plus faible que celle de ce dernier, comme le révélèrent ces expériences.

Il est à noter que, dans les conditions de ce travail, les auteurs remarquèrent que le P.A.S. ne fixait pas lui-même l'iode comme d'autres auteurs l'avaient supposé.

INHIBITION des PEROXYDASES par le P.A.S.

S'il paraît prouvé que le P.A.S. comme le thiouracile, entrave la fixation de l'iode sur les protéines, par quel moyen réalise-t-il cette inhibition ? Il semble bien que l'on puisse répondre qu'il agit en tant qu'inhibiteur des peroxydases.

On pense, en effet, que les différents maillons de la chaîne de la synthèse de l'hormone thyroïdienne sont sous la dépendance de peroxydases. La première réaction peroxydasique consisterait dans la transformation de l'iodure en iode, la deuxième dans la fixation de l'iode sur la tyrosine pour aboutir à la diiodotyrosine, la troisième dans la transformation de la diiodotyrosine en thyroxine. Ce sont ces peroxydases qu'inhiberait le P.A.S.

Dans le but d'en faire la démonstration, des travaux significatifs ont été menés à bien par ROSENBERG en Novembre 1952.

L'auteur étudia 15 substances, parmi lesquelles le P.A.S., à un double point de vue : d'une part, inhibition d'une réaction peroxydasique pratiquée à l'aide du lait et, d'autre part, action sur l'accumulation d'iode 131 au niveau de la thyroïde des rats exprimée en pourcentage par rapport à celle des témoins. La substance à étudier était injectée par voie S.C.; une heure après l'iode 131 était administré par voie intra-péritonéale; quatre heures après, les animaux étaient tués, les thyroïdes prélevées et préparées.

On constata d'une manière générale que les substances non inhibitrices de peroxydases ne diminuaient pas ou très peu l'accumulation thyroïdienne d'iode 131 tandis que cette dernière était fortement diminuée par les substances possédant une activité anti-peroxydasique. On peut s'en rendre compte d'après les exemples du tableau suivant :

<u>Substances</u>	<u>Nombre de rats</u>	<u>dose (mg/rat)</u>	<u>Accumulation thy- roïdienne d'I.131 en pourcentage par rapport aux té- moins</u>	<u>Inhibition de la réaction peroxyd- asique</u>
Pyrogallol	3 4 2	7 8 25	90 94 95	(-):pas d'in - hibition
m-aminophénol	5	25	10	(+):Inhibition modérée
p-aminophénol	5	25	93	(-)
Acide 4-amino- salicylique (P.A.S.)	5	25	34	(+)
Acide 5 amino- salicylique	3	25	122	(-)
Aniline	3	20	7	(++):inhibition manquée

(D'après ROSENBERG)

On doit remarquer que le p-aminophénol n'inhibait, ni la fixation thyroïdienne d'iode 131, ni la réaction peroxydasique, contrairement au m-aminophénol; il en était de même pour l'acide 5-aminosalicylique comparativement au P.A.S. ou acide 4-aminosalicylique.

Ces intéressantes expériences rendent vraisemblable l'inhibition de la fixation protéinique de l'iode par action anti-peroxydasique du P.A.S.

L'HYPERSECRETION de THYREOSTIMULINE (T.S.H.)

et ses CONSEQUENCES

Tout ce que nous venons de voir aboutit au niveau du corps thyroïde à un résultat majeur : l'inhibition partielle de la synthèse de l'hormone thyroïdienne. Une preuve en est donnée par l'efficacité de l'extrait thyroïdien et l'inefficacité de l'iode dans le traitement du dysfonctionnement thyroïdien dû au P.A.S. En effet, l'iode est inutile puisqu'il ne peut être suffisamment fixé sur les protéines thyroïdiennes; l'extrait thyroïdien, au contraire, est efficace puisqu'il comble le déficit de la synthèse de l'hormone thyroïdienne.

Répondant au déficit de cette synthèse, la thyroxinémie s'abaisse et l'hypophyse réagit par une hypersecretion de T.S.H. Cette dernière amène des modifications de la glande thyroïde.

A.- ETUDE EXPERIMENTALE des MODIFICATIONS MACROSCOPIQUES et MICROSCOPIQUES de la GLANDE THYROIDE CHEZ des ANIMAUX SOUMIS au P.A.S. :

1° - KJERULF-JENSEN et WOLFFBRANDT (Avril 1951) furent les premiers à tenter des expériences de ce genre sur les rats, les souris, les lapins et les cobayes. A la suite de l'ingestion de P.A.S. pendant dix à vingt jours, à l'aide d'une sonde gastrique, ils mirent en évidence une augmentation de poids des corps thyroïdes et une hyperplasie thyroïdienne à l'examen histologique, sauf chez les cobayes. Là encore, l'iode administré dans le régime avec le P.A.S. sous forme d'iodure de sodium, n'empêcha pas ces modifications, tandis que l'extrait thyroïdien les évita à chaque fois.

2° - COULAUD, en France (Mai 1955) a réalisé chez le rat des études portant sur près d'un an.

Le P.A.S. fut ingéré par les rats sous deux formes : macération des graines dans une solution de P.A.S. ou gavage des animaux. La dose quotidienne ingérée s'éleva à 0,20 g par kilogramme de rat.

Poids des thyroïdes : Au bout d'un mois, les lobes thyroïdiens des animaux absorbant du P.A.S. étaient déjà nettement plus volumineux que ceux des témoins sacrifiés le même jour. Au bout de deux mois, la différence était plus nette encore. Elle ne fit que s'accroître jusqu'à la fin de l'expérience, c'est-à-dire pendant près d'une année. Le corps thyroïde des animaux traités atteignait alors un volume de plus de dix fois celui des témoins.

Transformations histologiques : L'examen histologique montra au bout d'un mois, mais plus nettement au bout de deux mois et ultérieurement :

- "une congestion intense de la glande"
- "une raréfaction extrême de la substance colloïde qui pouvait avoir complètement disparu, le tissu ayant alors l'aspect foetal"
- "en certains points pouvaient se remarquer des vésicules thyroïdiennes vides, béantes, dont l'épithélium, parfois cubique mais plus souvent cylindrique, pouvait être plissé, frangé, constituant de véritables papilles faisant saillie dans les cavités ne contenant plus de colloïde".

" Au bout de trois, cinq, dix mois, ces altérations furent plus nombreuses et plus marquées. Les noyaux avaient un volume très variable. Certains étaient volumineux, bourgeonnants. Les caryocinèses étaient nombreuses."

Irreversibilité des lésions chez le rat : Chez le rat, ces lésions parurent irréversibles. Des animaux soumis au P.A.S. pendant cent quarante jours furent remis au régime normal et sacrifiés une centaine de jours plus tard, ils présentaient toujours les perturbations histologiques ci-dessus mentionnées. Cependant, l'auteur se garda d'en tirer des conclusions pour l'homme car la thyroïde du rat semble d'une sensibilité extraordinaire et les doses utilisées pour le rat furent comparativement un peu supérieures aux doses utilisées en pathologie humaine.

3° - SALERNO (Novembre 1955), en Italie, a effectué ses recherches sur le lapin. Le P.A.S. fut administré par voie parentérale à trois groupes de lapins d'au moins deux animaux chacun, aux doses respectives de 100, 200 et 400 mg par kg et

par jour. Le traitement dura 15 jours. Des animaux placés dans les mêmes conditions que les précédents mais sans P.A.S. servirent de témoins. A la fin de la période de traitement, les animaux furent sacrifiés, les thyroïdes prélevées et préparées.

Les résultats histologiques essentiels des animaux traités par le P.A.S. furent les suivants :

- diminution des vésicules thyroïdiennes contenant de la colloïde. Cette diminution déjà évidente chez les animaux du groupe 100 mg, était particulièrement nette pour les thyroïdes des animaux des groupes 200 et 400 mg.
- présence d'éléments à noyau hyperchromique avec tendance nette à la mitose, de caractère embryonnaire particulièrement net et sans tendance à une différenciation précise en éléments cellulaires de structure bien définie.
- présence dans le parenchyme thyroïdien d'un état de congestion, particulièrement évident au niveau des vaisseaux intertubulaires; la congestion s'accompagnait d'hypertrophie et d'hyperplasie des cellules endothéliales.

Dans la même série d'expériences, l'auteur a poursuivi des recherches histo-chimiques qui auraient révélé une "augmentation marquée de l'activité peroxydasique" dans les éléments du parenchyme thyroïdien des animaux traités par le P.A.S., mais il ne donna pas une explication précise de ce phénomène. Ceci n'infirme en rien la notion de l'activité anti-peroxydasique qui a été démontrée expérimentalement, comme nous l'avons vu précédemment. En effet, ce que l'auteur a mis en évidence par certaines méthodes de coloration cellulaire, c'est l'augmentation des éléments de la cellule thyroïdienne qui sont le support de l'activité peroxydasique, ceci ne veut pas dire que cette dernière soit augmentée, ces éléments pouvant être nombreux mais inactifs.

= De ces études expérimentales, on peut tirer un schéma des modifications macroscopiques et microscopiques du Corps thyroïde engendrées par l'administration de P.A.S., modifications qui se complètent et deviennent plus importantes à mesure que s'allonge la durée de cette administration :

- augmentation du volume et du poids des thyroïdes,
- congestion, hyperplasie et hypertrophie,
- diminution, puis disparition de la colloïde dans les vésicules,

- tendance à l'activité mitotique,
- tendance à l'aspect histologique embryonnaire.

Il s'agit de modifications analogues à celles que l'on observe après traitement par le thiouracile ou par l'hormone thyroïdienne comme le remarquèrent les auteurs. Elles réalisent un tableau de stimulation du corps thyroïde avec prédominance de l'aspect excrétoire, comme en témoigne la vacuité des vésicules, tout ceci pouvant aboutir à un stade d'épuisement.

Ces données renforcent donc l'hypothèse d'une hypersecrétion de T.S.H., répondant à l'inhibition partielle de la synthèse de l'hormone thyroïdienne et expliquant l'apparition éventuelle de goîtres au cours de la P.A.S. thérapie.

SALERNO parle cependant d'une action anti-hypophysaire du P.A.S., freinant l'hypersecrétion de T.S.H. due au blocage thyroïdien, action anti-hypophysaire qui n'est d'ailleurs pas démontrée. Sans rejoindre cette opinion, nous verrons plus loin, en comparant l'action du P.A.S. à celle du thiouracile, que le P.A.S., à blocage thyroïdien sensiblement égal, provoque cependant moins d'hypersecrétion de T.S.H., ce qui pourrait expliquer le peu de fréquence des goîtres pendant la P.A.S. thérapie.

B.- INTERPRETATION du COMPORTEMENT du CORPS THYROÏDE CHEZ l'HOMME au COURS des TRAITEMENTS par le P.A.S. BIEN SUPPORTES :

Au cours des traitements au P.A.S., même prolongés, le goitre et les autres signes de dysfonctionnement thyroïdien sont rares. Cela ne veut pas dire qu'en dehors de ceux-ci n'existent pas une légère hyperplasie et des modifications histologiques du type excrétoire. Cette légère réaction thyroïdienne, due à l'augmentation de la production de thyroïdostimuline, serait habituellement suffisante pour contrebalancer le déficit de la synthèse de l'hormone thyroïdienne. Un état d'équilibre s'établirait, d'autant plus que ce déficit est partiel, le P.A.S. étant un anti-thyroïdien relativement faible et son taux sanguin diminuant rapidement quelques heures après l'ingestion. La thyroïde met sans doute en jeu toutes ses ressources en hormone, ne la stockant plus sous forme de colloïde, cette stimulation de l'excrétion associée à une certaine hyperplasie, aboutissant à un niveau d'activité hormonale suffisant pour réaliser cet état d'équilibre.

On trouve un argument à notre hypothèse d'un état d'équilibre dans les travaux de SUTHERLAND sur la fixation

thyroïdienne d'iode 131 chez des malades tuberculeux traités au P.A.S. Il constata, en effet, que l'inhibition de la fixation d'iode 131 au niveau du corps thyroïde n'était pas plus importante après une longue administration de P.A.S. qu'après quatre ou six semaines.

Un test biologique peut rendre compte de l'intérêt de cette théorie : la courbe de fixation thyroïdienne d'iode radio-actif. Beaucoup d'auteurs ont étudié la fixation thyroïdienne totale d'iode 131 à un moment donné ou pendant un laps de temps donné, mais sans établir de courbe de fixation. Or, c'est pourtant elle, et elle seule, qui rend le mieux compte du fonctionnement thyroïdien. SUTHERLAND a cependant établi de telles courbes sur 24 heures. Il est dommage qu'elles n'aient pas été étudiées sur un nombre de jours plus grand, et surtout qu'elles n'aient pas été plus nombreuses. Sans doute, plusieurs courbes de fixation, la première avant l'institution du P.A.S., la deuxième au tout début du traitement, les suivantes à intervalles réguliers au cours de ce traitement, la dernière, quelque temps après l'arrêt du P.A.S., seraient-elles susceptibles d'apporter des notions précises quant au comportement du corps thyroïde pendant toute cette période. SUTHERLAND a seulement établi sur 24 heures trois sortes de courbes : la première avant le traitement, la seconde après un certain temps de traitement, la troisième sept jours après l'arrêt du traitement.

Le plus souvent, pendant le traitement, les courbes présentent deux aspects : (FIG.6)

- aspect d'hyperthyroïdie : élévation initiale plus rapide que la normale constituant une composante rapide,
- aspect d'hypothyroïdie : diminution de la hauteur de la courbe.

fixation en Pourcentage

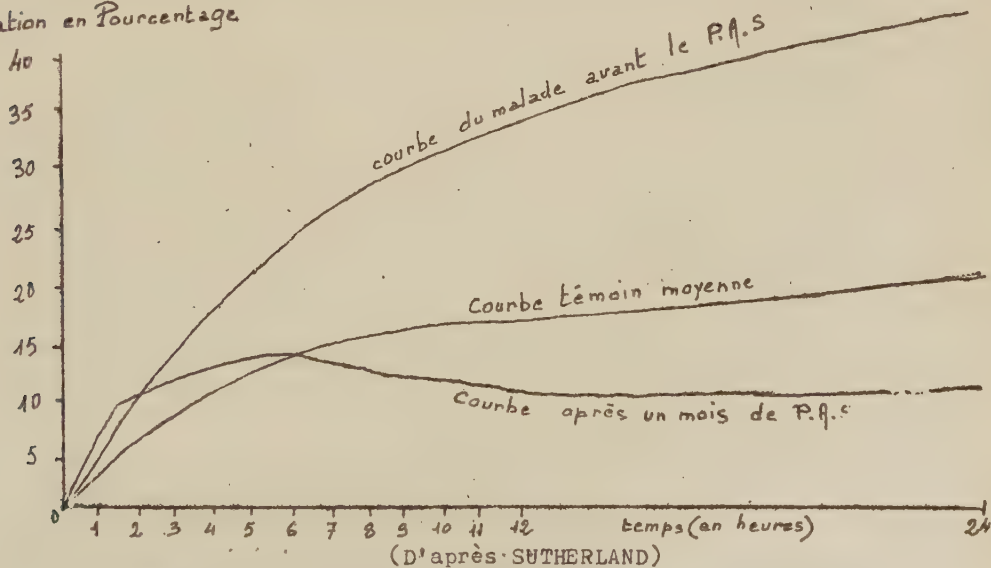


FIG. 6 : Taux d'accumulation d'I 131 dans la thyroïde avant et après un mois de P.A.S.

Une fois atteint le maximum de fixation, la courbe dessine un plateau horizontal.

Ce genre de courbe ressemble à la courbe dite de "thyroïdite compensatrice" (GILBERT-DREYFUS) par hypersecrétion de T.S.H. avec une seule différence : dans cette dernière, le sommet de la courbe et le plateau qui y fait suite, se produisent à un taux élevé de fixation. Ceci renforce notre hypothèse d'une hypersecrétion de T.S.H. provoquant une réaction thyroïdienne aboutissant à un niveau d'activité hormonale plus bas que la normale mais suffisant pour réaliser un état d'équilibre.

C.- INTERPRETATION du MECANISME des TROUBLES THYROIDIENS au COURS du TRAITEMENT par le P.A.S. :

Il peut arriver que l'état d'équilibre que nous venons de définir soit rompu, donnant alors les manifestations cliniques que nous avons envisagées au début de cet exposé.

1° - Le goître isolé sans signes d'hypo ou d'hyperthyroïdie ne serait pas, à proprement parler, une rupture de cet équilibre. Il ne serait que la manifestation d'une plus grande hyperplasie du corps thyroïde tendant à maintenir cet équilibre, à la suite le plus souvent d'un traitement longtemps prolongé, mais témoignant toutefois d'un stade thyroïdien proche de l'épuisement.

2° - Le goître avec signes d'hypothyroïdie, biologiques seuls ou biologiques et cliniques associés témoignerait d'une réaction thyroïdienne à la T.S.H. qui ne serait plus suffisante pour contrebalancer le déficit important de la synthèse de l'hormone thyroïdienne. On conçoit qu'une longue période de traitement ou de fortes doses de P.A.S. soient nécessaires pour arriver à une inhibition très importante de la fabrication hormonale, à moins que n'intervienne une sensibilité thyroïdienne particulière.

3° - Le goître avec signes d'hyperthyroïdie. L'hyperthyroïdie paraît anachronique et inexplicable dans le dysfonctionnement thyroïdien dû au P.A.S. Comment le P.A.S., qui est un antithyroïdien peut-il amener au cours de son administration une hyperthyroïdie ?

Un mécanisme semble plausible. Il faudrait que l'hypersecrétion de T.S.H. persiste, l'action du P.A.S. en tant qu'inhibiteur de la synthèse hormonale ayant cessé. On aboutirait alors à une activité thyroïdienne bien au-dessus de la normale. Ceci peut se voir quand le P.A.S. est arrêté et avant la disparition de l'effet de l'augmentation de la thyroïdostimuline. SUTHERLAND, dans des études à l'iode radio-actif, faites à ce moment précis, a trouvé un type de courbe de caractère semblable à celles observées dans l'hyperthyroïdie. Mais les observations publiées ne mentionnent pas que les signes d'hyperthyroïdie soient apparus après l'arrêt du P.A.S., et d'ailleurs, dans ce cas, l'augmentation rapide de la thyroïdémie a tôt fait de diminuer la sécrétion de T.S.H. et la régulation hormonale se rétablit.

Il faudrait admettre que, dans de rares cas de traitements au P.A.S., ce dernier cesse son action inhibitrice vis-à-vis de l'hormone thyroïdienne, tandis que l'hypersecrétion de T.S.H. continue malgré une thyroïdémie qui s'élève, ou bien admettre encore que la stimulation de la thyroïde due à la T.S.H. l'emporte sur l'inhibition de la synthèse de l'hormone thyroïdienne, ce qui serait le mécanisme inverse de celui de l'apparition des signes d'hypothyroïdie. C'est évidemment chose possible sous l'influence de facteurs que nous ignorons, mais qui doivent exister pourtant, puisque certains auteurs ont "saisi" pendant la P.A.S.-thérapie, des manifestations d'hyperthyroïdie. Il semble cependant qu'il s'agisse là de faits assez rares et sans doute transitoires, puisqu'il est indéniable que le P.A.S. soit un antithyroïdien.

D. -- INTERPRETATION du COMPORTEMENT du CORPS THYROÏDE APRÈS CESSATION du TRAITEMENT par le P.A.S. :

Après l'arrêt du P.A.S., l'inhibition de la synthèse de l'hormone thyroïdienne cesse. La fixation d'iode sur les protéines est de nouveau possible et devient très importante. La thyroïdémie s'élève, ce qui ramène à un taux normal la sécrétion d'hormone thyroïdienne. Les phénomènes thyroïdiens d'hyperstimulation disparaissent. Progressivement, la régulation hormonale se rétablit.

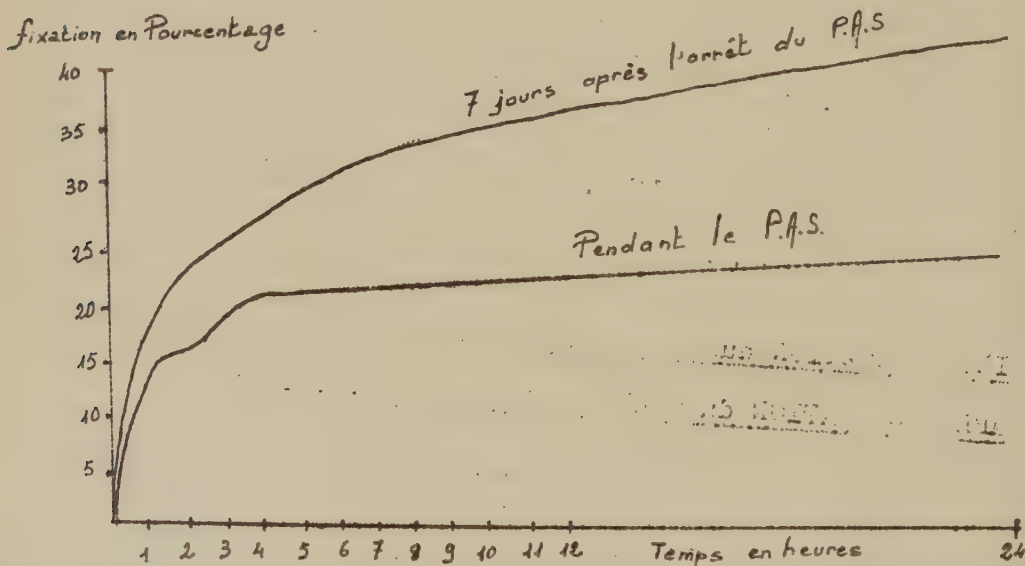
C'est la façon dont on pourrait expliquer la régression le plus souvent rapide des manifestations thyroïdiennes cliniques et biologiques, lorsqu'on arrête le P.A.S.

Si un état d'équilibre avait été réalisé sans que fussent décelables des symptômes de dysfonctionnement thyroïdien, l'iode radio-actif doit cependant rendre compte après l'arrêt du

P.A.S., d'une fixation très augmentée, les réserves d'iode organique de la glande étant épuisées. Deux auteurs, en effet, l'ont bien mis en évidence.

- SUTHERLAND, sur un groupe de 15 malades tuberculeux ayant reçu 12 g. par jour de P.A.S. pendant six mois au moins, trouve une fixation thyroïdienne d'iode 131 moyenne pour les 15 malades et en 24 heures, égale à 42 %, sept jours après l'arrêt du P.A.S., contre 18.4 % avant l'arrêt du traitement. Il trouva aussi chez un malade ayant reçu un traitement au P.A.S. longtemps prolongé une fixation thyroïdienne de 24 heures à 45 % sept jours après l'arrêt du traitement, tandis qu'un peu plus d'un mois après, elle était revenue à 22 %, ce qui semble indiquer que la régulation hormonale normale s'était rétablie.

Pour sept malades ayant reçu du P.A.S. pendant de nombreux mois, la courbe de fixation thyroïdienne d'iode 131 tracée sur 24 heures, avait l'aspect suivant sept jours après l'arrêt du traitement :



(D'après SUTHERLAND)

FIG.7 - Taux d'accumulation d'I 131 au niveau de la thyroïde.
Les deux courbes proviennent des données moyennes pour
7 malades similaires.

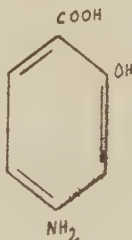
- BALINT et ses collaborateurs, calculant la fixation thyroïdienne d'Iode 131 d'après l'excrétion urinaire, chez des malades tuberculeux, trouvèrent une fixation très importante 4 à 7 jours après l'arrêt du P.A.S. et d'autant plus importante que le traitement avait duré plus longtemps. Dans ce dernier cas, les thyroïdes semblaient "avidés" d'iode.

= Il semble donc que la synthèse de l'hormone thyroïdienne, partiellement inhibée pendant le traitement, puisse ensuite reprendre normalement, tandis que disparaissent les modifications du corps thyroïde entraînées par l'excès de T.S.H., ceci tout au moins chez l'homme, puisque COULAUD trouve des lésions histologiques irréversibles chez le rat.

STRUCTURE CHIMIQUE du P.A.S.

SUPPORT CHIMIQUE de son ACTION ANTITHYROIDIENNE

Une fois connue l'action antithyroïdienne du P.A.S., une question vient naturellement à l'esprit : quel est le support chimique de cette action ? On connaît bien à ce sujet le groupe des thio-carbonamides type thiouracile, "compétitives substrates" des auteurs anglo-saxons. Le P.A.S. fait partie d'un groupe différent : celui des amino-benzènes. C'est l'acide 4-aminosalicylique, ou encore acide 4-amino-2-hydroxybenzoïque :



Les amino-benzènes avaient été étudiés au point de vue antithyroïdien dès 1945.

- ASTWOOD, BISSELL et HUGUES montrèrent que l'activité antithyroïdienne était intimement liée au radical aminé aromatique. Parmi 16 dérivés benzéniques ne possédant pas de radical aminé sur le cycle benzénique, aucun n'était actif dans les expériences des auteurs, contrairement à ceux qui possédaient ce radical.

- TAUROG, CHAIKOFF et FRANKLIN, étudiant les acides amino-benzoïques et leurs dérivés, constatent que la suppression du radical aminé, conduit à une perte pratiquement complète de l'activité antithyroïdienne, tandis que le blocage des radicaux aminés libres des acides amino-benzoïques, par introduction d'un radical acétyl, amène une perte considérable de cette activité.

Le " NH^2 " du P.A.S. a donc un rôle majeur, et sa position 4, en para, est un fait important, puisque, dans les expériences de ROSENBERG, l'acide 5-amino-salicylique, contrairement au P.A.S., n'a pas d'action antithyroïdienne.

- D'autre part, ARNOTT et DONIACH, étudiant les dérivés du résorcinol, démontrèrent que les hydroxyles en position méta, favorisaient l'action antithyroïdienne. ROSENBERG fit la même constatation.

= Le P.A.S. réunit donc deux facteurs chimiques d'activité antithyroïdienne des amino-benzènes : radical aminé en para, hydroxyle en méta, et fait partie des amino-benzènes anti-thyroïdiens, qui, selon ROSENBERG, agiraient par inhibition des peroxydases.

RESUME du MECANISME de l'ACTION ANTITHYROIDIENNE du P.A.S.

Voici donc exposé le mécanisme d'action du P.A.S. sur la glande thyroïde qui nous paraît le plus plausible et le plus fortement étayé par des faits expérimentaux.

On peut le résumer de la façon suivante.

Le P.A.S., acide 4-amino salicylique, comme beaucoup d'amino-benzènes, diminue la fixation de l'iode au niveau du corps thyroïde. Il n'empêche pas la captation de l'iode inorganique par ce dernier, mais il inhibe en partie la fixation organique de l'iode sur les protéines, inhibant donc partiellement la synthèse de l'hormone thyroïdienne. Cette inhibition de la fixation organique de l'iode serait elle-même due à un pouvoir inhibiteur des peroxydases que posséderait le P.A.S. La baisse

de la thyroxinémie qui en résulte entraîne en réponse une augmentation de la sécrétion d'hormone thyroïdienne, laquelle provoque des modifications de la glande thyroïde à type de stimulation avec prédominance de l'aspect excrétoire. Ces modifications peuvent être très légères ou inapparentes si un état d'équilibre est réalisé. Elles peuvent être macroscopiques, constituant un goître, avec signes le plus souvent d'hypothyroïdie, parfois d'hyperthyroïdie, lorsque l'état d'équilibre est rompu dans un sens ou dans l'autre, suivant que la déficience de la synthèse hormonale l'emporte sur la stimulation thyroïdienne ou inversement, en sachant toutefois que les quelques signes d'hyperthyroïdie observés sont le fait inhabituel et sans doute transitoire d'une réaction de la régulation hormonale à l'antithyroïdien, réaction qui dépasse les besoins. Lorsque le P.A.S. est supprimé en clinique humaine : la fixation d'iode redevient très importante, la synthèse hormonale reprend, la thyroxinémie s'élève, la sécrétion de T.S.H. diminue, les phénomènes thyroïdiens qu'elle avait entraînés disparaissent plus ou moins vite, la régulation hormonale se rétablit.

Tel serait schématiquement le mode d'action du P.A.S. sur la thyroïde aux doses thérapeutiques habituelles, mais bien des recherches chez l'homme et chez les animaux sont encore nécessaires pour affirmer la réalité d'un mécanisme qui touche de près certains points du fonctionnement du corps thyroïde, eux-mêmes mal connus.

AUTRES THEORIES PHYSIO-PATHOGENIQUES

Nous nous contenterons d'exposer rapidement les autres théories sur le mode d'action du P.A.S., théories sans bases expérimentales solides le plus souvent.

A.- AFFINITE du P.A.S. pour l' IODE :

HORN et BOGSCH, en 1950, montrèrent que le P.A.S. fixait une grande quantité d'iode dans une solution iodée. Une molécule de P.A.S. fixerait trois atomes d'iode. Certains auteurs, comme HAMILTON, pensèrent que le P.A.S., en fixant l'iode, empêchait peut-être l'iodisation de la tyrosine.

Il ne semble pas qu'in vivo cette théorie se justifie. De même, in vitro, ANGEL et ses collaborateurs, dans leurs expériences sur des coupes de thyroïde fraîche, n'ont pas vérifié ce fait (P:29)

B.- REDUCTION de la QUANTITE de PROTEINES FIXATRICES d'IODE :

BEATTIE et CHAMBERS (Novembre 1953) pensèrent que l'effet du P.A.S. pouvait être dû à une réduction de la quantité de protéines produites par les cellules glandulaires thyroïdiennes, quantité de protéines susceptible d'être "iodée". Mais il n'apportèrent pas d'argument valable pour confirmer cette hypothèse.

C.- INHIBITION de la SYNTHÈSE de l'HORMONE THYROIDIENNE par ACTION sur l'ACIDE ASCORBIQUE :

BRINKMAN et COATES supposèrent que le P.A.S. agissait peut-être par l'intermédiaire de la Vitamine C, qu'il neutralise dans le régime, alors qu'elle est nécessaire à la synthèse de la diiodotyrosine et que, d'autre part, il existe chez les tuberculeux une légère déficience en Vitamine C. Ce n'est qu'une simple supposition. Dans notre observation d'ailleurs, l'acide ascorbique, associé au P.A.S., n'évita pas l'apparition d'un goître.

D.- P.A.S. et COUPLE HYPOPHYSE-SURRENALIEN :

Certains auteurs avaient pensé que le P.A.S. pouvait ne pas agir directement à l'étage thyroïdien, mais par l'intermédiaire de l'axe hypophyse-surrénales. Cependant, WONG et ses collaborateurs semblent avoir écarté la possibilité de ce mode d'action.

Ils étudièrent l'action du P.A.S. sur le corps thyroïde et l'axe hypophyse-surrénales chez des rats mâles. Les auteurs n'observèrent pas une diminution de la fixation d'iode 131 au niveau de la thyroïde après administration d'A.C.T.H. et de cortisone. D'autres expériences leur montrèrent que le P.A.S. n'avait pas d'action sur le poids des surrénales, le taux d'acide ascorbique surrénal, le cholestérol surrénal, le poids du thymus, et le nombre d'éosinophiles par mm^3 . Ces études indiquèrent que le P.A.S. ne semblait donc pas avoir d'action sur les glandes surrénales. Enfin, ils expérimentèrent l'action du P.A.S. sur le poids de la thyroïde et la fixation d'iode 131 chez des rats hypophysectomisés comprenant un groupe témoin et un groupe traité par le P.A.S. Le poids des thyroïdes ne fut pas augmenté, mais la fixation d'iode 131 du

groupe P.A.S. fut seulement 17 % de celle des témoins. Cette expérience montre bien :

1° - Que ce n'est pas par l'intermédiaire de l'hypophyse que le P.A.S. inhibe chez le rat la fixation thyroïdienne de l'iode;

2° - Que c'est bien la T.S.H. qui est responsable de l'hypertrophie thyroïdienne; en son absence, pas d'hypertrophie.

Ces belles expériences incitent donc à éliminer l'action directe, primitive, du P.A.S. sur le couple hypophyso-surrénalien.

DEGRÉ DU POUVOIR ANTITHYROÏDIEN DU P.A.S

COMPARAISON AVEC LE THIOURACILE ET AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ANTITUBERCULEUX

La réalité de l'action antithyroïdienne du P.A.S. étant maintenant connue, il convient d'étudier la puissance de cet antithyroïdien. Plusieurs auteurs l'ont fait in vivo chez l'animal et in vitro. Ils ont pris comme élément de comparaison le thiouracile. Souvent, ils ont étudié en même temps d'autres corps et en particulier l'isoniazide dont on verra qu'il possède une très faible action antithyroïdienne. Ils ont apprécié le degré de l'action antithyroïdienne, soit d'après les modifications thyroïdiennes pondérales et histologiques, soit d'après les taux de fixation thyroïdienne d'iode radio-actif, soit enfin d'après l'inhibition d'une réaction peroxydasique.

A.- D'APRES les MODIFICATIONS THYROIDIENNES PONDERALES et HISTOLOGIQUES :

1° - KJERULF-JENSEN et WOLFFBRANDT, dans leurs expériences sur les rats, les souris et les lapins (p.33) ont constaté que l'hyperplasie thyroïdienne produite par le P.A.S. était beaucoup plus faible que celle produite par le 6-méthyl-2-thiouracile, de l'ordre de 1 % de celle-ci.

2° - COULAUD, dans ses expériences sur les rats que nous avons envisagées précédemment (p.33) signala que les modifications dues au P.A.S. étaient identiques qualitativement à celles dues au thiouracile, mais se constituaient beaucoup moins rapidement (deux mois environ au lieu de 15 jours).

L'auteur mit aussi en évidence une action antithyroïdienne de l'isoniazide, mais bien moindre que celle du P.A.S. En effet, "tout d'abord le volume du corps thyroïde n'est pas sensiblement modifié" et les transformations histologiques, si elles existent, sont beaucoup moins importantes.

3° - WONG et ses collaborateurs étudièrent comparativement l'action du P.A.S. et du propyl-thiouracile sur le poids des thyroïdes de rats (Fig.8).

A trois groupes de rats, ils donnèrent :

- au premier groupe (témoins): régime de base
- au second groupe : régime de base + 1 % de P.A.S.
- au troisième groupe : régime de base + 0.2 % de propyl-thiouracile en poudre (P.T.U.)

ceci pendant deux semaines. A la fin de cette période, les thyroïdes furent pesées.

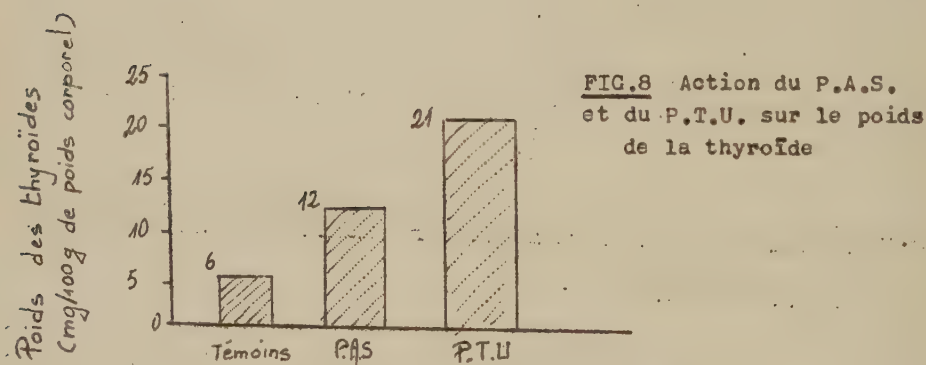


FIG.8 Action du P.A.S. et du P.T.U. sur le poids de la thyroïde

(D'après WONG et ses collaborateurs)

On voit que l'action du P.A.S., à 1 % du régime, est moins importante que celle du propyl-thiouracile à raison de 0.2 %, mais le poids des thyroïdes du groupe P.A.S. est cependant le double de celui du groupe témoin.

= Ces trois séries d'expériences montrent bien que le thiouracile est beaucoup plus actif que le P.A.S., lui même beaucoup plus actif que l'isoniazide d'après les expériences de COULAUD.

B.- D'APRES les TAUX de FIXATION THYROIDIENNE

d'IODE RADIO-ACTIF :

1° - WONG et ses collaborateurs étudièrent aussi l'action du P.A.S. et du propyl-thiouracil à ce point de vue. Nous avons parlé plus haut (p. 25) de la réalisation de leurs expériences. Il n'y eut aucune différence significative dans la concentration thyroïdienne d'iode 131 entre les animaux traités au P.A.S. et ceux traités au thiouracile, mais les plus volumineuses thyroïdes du groupe thiouracile accumulèrent plus d'iode 131 total. Autrement dit, le P.A.S. serait surtout différent du thiouracile en ce sens qu'il provoquerait moins d'hypertrophie, mais l'abaissement de la concentration iodée pour une masse donnée de tissu thyroïdien serait sensiblement le même dans les deux cas.

2° - ANGEL et ses collaborateurs étudièrent l'action de divers produits : P.A.S., isoniazide, streptomycine, dihydrostreptomycine, et thiouracile sur la fixation d'iode 131 au niveau de coupes de thyroïde fraîche. Nous avons vu précédemment la technique et les résultats partiels concernant le P.A.S. (p. 29). Les résultats globaux permettent de comparer l'effet des divers médicaments sur la concentration thyroïdienne des différentes fractions de l'iode 131 .

(Voir tableau page suivante)

On se rend compte que l'action du thiouracile est un peu supérieure à celle du P.A.S., qui est elle-même très supérieure à celle de l'isoniazide. Quant à la streptomycine et à la dihydrostreptomycine, leur action paraît négligeable.

= Ces deux dernières séries d'expériences accusent moins la différence entre thiouracile et P.A.S. que ne l'avait fait l'expérimentation sur les modifications thyroïdiennes pondérales et histologiques. L'action anti-fixatrice d'iode au niveau du corps thyroïde pourrait donc être presque identique pour le P.A.S. et le thiouracile, mais le P.A.S. amènerait moins de modifications thyroïdiennes macroscopiques et microscopiques, peut-être à cause d'une moindre grande sécrétion de T.S.H. Sans rejoindre l'idée de SALERNO d'une action anti-hypophysaire du P.A.S., on peut admettre que son administration aboutit à une hypersecrétion de T.S.H. réelle

et bien mise en évidence, mais moindre que celle due au thiouracile. Ceci pourrait expliquer le peu de fréquence des goitres au cours des traitements par le P.A.S.

	Distribution de l'iode 131 dans les coupes de thyroïde fraîche en pourcentage de l'iode 131 initial				
	iode 131 total	iode 131 protidique	iode 131 inorganique	iode 131 dans la diiodotyrosine	iode 131 dans la thyroxine & la triiodotyrosine
Témoins	63.0	50.9	12.1	44.1	6.8
10^{-3} M de PAS de sodium	23.0	3.1	19.9	2.6	0.5
10^{-4} M de PAS de sodium	36.4	9.6	26.8	8.2	1.4
10^{-3} M d'isoniazide	35.6	18.2	17.4	15.9	2.3
10^{-4} M d'isoniazide	62.9	51.8	11.1	46.0	5.8
10^{-3} M de sulfate de streptomycine	53.2	45.2	8.0	39.4	5.8
10^{-3} M de sulfate de dihydrostreptomycine	44.8	36.2	8.6	31.5	4.7
10^{-3} M dethiouracile	24.4	2.8	21.6	2.4	0.4
10^{-4} de thiouracile	24.8	6.1	18.7	5.4	0.7

(D'après ANGEI et ses collaborateurs)

C.- D'APRES L'INHIBITION d'une REACTION PEROXYDASIQUE :

PITNEY et FRASER ont décrit en 1953 une méthode de détermination in vitro du pouvoir antithyroïdien d'un produit donné, par la mesure de l'inhibition de l'iodisation peroxydasique d'une protéine par des concentrations variées du produit.

BALINT et ses collaborateurs se sont servis de cette méthode pour évaluer l'activité antithyroïdienne du P.A.S. et de l'isoniazide comparativement à celle du thiouracile, prise comme unité. Ils ont obtenu les résultats suivants :

Médicament	Pouvoir antithyroïdien par rapport au 2 - thiouracile	
	Pour une inhibition de 50 %	Vitesse de l'augmentation du pouvoir antithyroïdien avec l'élévation de la concentration
2-thiouracile	1	1
P.A.S.	0.085	0.02
Isoniazide	0.025	0.18

(D'après BALINT et ses collaborateurs)

Le P.A.S. apparaît, dans ce tableau, d'action beaucoup plus faible que le thiouracile, moins du 1/10ème de ce dernier, tandis que l'isoniazide n'a que le tiers du pouvoir du P.A.S. Le pouvoir antithyroïdien du P.A.S. et de l'isoniazide augmente aussi beaucoup plus lentement avec des concentrations croissantes, que celui du thiouracile.

= S'il est imprudent de donner des chiffres comparatifs, car ceux-ci diffèrent suivant les auteurs, on peut cependant tirer certaines conclusions de cette étude. Le P.A.S. est un antithyroïdien beaucoup plus faible que le thiouracile et semblant surtout provoquer moins d'hypersecrétion de T.S.H. que ce dernier. L'isoniazide a une activité antithyroïdienne beaucoup plus faible encore que le P.A.S. La streptomycine n'a pratiquement pas d'activité antithyroïdienne.

FACTEURS de VARIATIONS

du POUVOIR ANTITHYROÏDIEN du P.A.S.

L'expérience de HANNGREN au cours d'une perfusion intraveineuse de P.A.S. (p.23) nous avait montré précédemment que l'inhibition de la fixation thyroïdienne d'iode 131 cessait au bout de quatre ou cinq heures, sans doute parce que le P.A.S. s'éliminant très rapidement, au bout de ce temps sa concentration sanguine n'était plus suffisante pour inhiber la fixation. Il a en effet été démontré que la moitié de la dose de P.A.S. est éliminée par les urines trois heures après l'administration. Ceci met en lumière l'importance de l'excrétion du P.A.S. quant à son action antithyroïdienne.

Tous les facteurs qui peuvent retarder l'excrétion urinaire du P.A.S. augmenteraient donc son pouvoir antithyroïdien, la concentration sanguine du produit restant ainsi plus longtemps élevée. Ces faits conduisent à penser aussi que le fractionnement des doses en cas de voie buccale favoriserait le pouvoir antithyroïdien du P.A.S., entretenant pendant un certain nombre d'heures sur les 24 heures, une concentration sanguine assez importante de P.A.S. Il semble en effet que ce qui importe au point de vue antithyroïdien, ce ne soit pas une forte concentration sanguine de P.A.S. toutes les 24 heures pendant un intervalle assez court, le corps thyroïde ayant alors le temps de reconstituer ses réserves, mais bien une certaine concentration pendant un plus grand nombre d'heures sur les 24 heures, ne laissant pas à la thyroïde le temps d'échapper totalement à l'effet inhibiteur. Il paraît logique d'expliquer ainsi le fait que les perfusions intra-veineuses de P.A.S. donnent plus rarement que la voie buccale des manifestations thyroïdiennes.

CONCLUSIONS

L'acide para-aminosalicylique, médicament antituberculeux, possédant une action bactériostatique sur le bacille de KOCH, se présente donc aussi comme un antithyroïdien d'action faible mais certaine. En clinique humaine, lors de traitements en général prolongés de la tuberculose pulmonaire, il provoque très exceptionnellement des perturbations thyroïdiennes cliniques dont le goître est l'expression la plus fréquente, goître accompagné parfois de signes d'hypothyroïdie, plus rarement et paradoxalement de signes d'hyperthyroïdie, toutes ces manifestations régressant le plus souvent rapidement après l'arrêt du P.A.S.

Si l'on peut affirmer la rareté des troubles thyroïdiens cliniques, on peut supposer presque constantes des perturbations thyroïdiennes biologiques au moins légères, mises en évidence par les taux de fixation thyroïdienne d'iode radio-actif chez des malades tuberculeux traités au P.A.S. et dont le fonctionnement thyroïdien paraissait normal.

Le P.A.S., amino-benzène inhibiteur des peroxydases, entraverait partiellement la fixation de l'iode sur les protéines du corps thyroïde et empêcherait dans une certaine mesure la synthèse de l'hormone thyroïdienne, l'hypophyse répondant alors par une hypersecrétion de thyroïdostimuline amenant des modifications plus ou moins importantes, patentes ou non, du corps thyroïde, cette hypersecrétion de thyroïdostimuline étant cependant modérée.

L'action du P.A.S. sur la glande thyroïde ne semble pas influencer l'évolution de la tuberculose dans un sens ou dans l'autre, tout au moins dans la grande majorité des cas observés. Cette action antithyroïdienne n'étant ni recherchée, ni bénéfique, sa connaissance incite à observer quelques règles dans l'emploi du P.A.S. pour le traitement de la tuberculose pulmonaire, d'autant plus qu'il s'agit d'un médicament mineur en face de la streptomycine et de l'isoniazide, médicament qui, s'il est peu toxique, est par ailleurs assez souvent responsable de phénomènes d'intolérance surtout digestive.

Il conviendrait de ne pas l'employer chez les sujets présentant des antécédents personnels ou familiaux de goître, chez les sujets atteints de troubles endocriniens en général, chez les sujets issus de régions de goîtres endémiques. Chez les autres malades, il serait prudent de ne pas dépasser chez l'adulte 10 à 12 gr. par jour, de ne pas fractionner exagérément la dose quotidienne, mais plutôt de la donner en deux fois, si l'on emploie la voie buccale. Il serait préférable de ne pas dépasser six mois d'administration (à moins que l'on ne consente à ajouter au traitement un peu d'extract thyroïdien à titre préventif). De toute façon, il conviendrait de ne pas employer le P.A.S. isolément, à fortes doses, et pendant longtemps, mais cette pratique est abandonnée.

En dehors de son utilisation classique dans la tuberculose, le P.A.S. peut-il être employé en tant qu'antithyroïdien dans le traitement des hyperthyroïdies ? Certains auteurs l'ont proposé. Cette hypothèse semble justifiée par le fait que le produit a une action certaine bien que rarement patente cliniquement sur la fonction thyroïdienne. SALERNO pense même que la moindre fréquence de goîtres, due à une moindre hypersecrétion de T.S.H., présente un avantage sur le thiouracile, d'autant plus que le P.A.S. est moins toxique que ce dernier. Il semblerait que, recherchant l'effet antithyroïdien, il faille alors augmenter les doses et les fractionner en quatre prises par exemple. Sans doute, cette thérapeutique aurait-elle un intérêt dans les hyperthyroïdies légères. D'autre part, l'avenir dira si la maladie de BASEDOW peut en bénéficier, certains auteurs se proposant d'étudier son traitement par le P.A.S.

VU & PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur

de l'ACADEMIE de PARIS,

J. SARRAILH

Le Doyen de la FACULTE
de MEDECINE de PARIS :

L. BINET

Le Président de la THESE

Pr. MOREAU

BIBLIOGRAPHIE

- ANGEL, MAYER et MORTON - L'action antithyroïdienne directe de l'acide para amino-salicylique et de l'isoniazide
(The American Review of Tuberculosis, 6 Juin 1955, 71, p.889).

- ARNOOT et DONIACH - L'effet des composés de la famille du résorcinol sur la fixation de l'iode radio-actif (I^{131}) sur la thyroïde du rat (The Biochemical Journal, 1952, vol.50, p.473)

- ASTWOOD, BISSEL et HUGHES - Nouvelles études sur la nature chimique des composés qui inhibent le fonctionnement de la glande thyroïde.
(Endocrinology, Décembre 1945, 37, p.456)

- BALINT, RUSSELL, FRASER et HANNO - Etudes de la fonction thyroïdienne à l'iode radio-actif pendant et après le traitement de la tuberculose par le P.A.S.
(British Medical Journal, 29 Mai 1954, I, p.1234)

- BEATTIE et CHAMBERS - L'action antithyroïdienne de l'acide para aminosalicylique.
(The Journal of Endocrinology, Novembre 1953, 10, 1)

- BERGQVIST et DE MARE - Hypothyroïdie et oedème cérébral après un traitement de la tuberculose comprenant Conteben (TB I 698) et acide para aminosalicylique.
(Acta Medica Scandinavica, 22 Février 1952, vol.143, fasc.5)

- BRINKMAN et COATES - L'effet goitrigène de l'acide para aminosalicylique pendant le traitement de la tuberculose pulmonaire.
(The Am. Rev. of Tub., Mars 1954, t.69, 3, p.458)

- CLAUSEN et KJERULF-JENSEN - Myxoedème artificiel pendant la P.A.S. thérapie.
(Nordisk Medicin, 1951, 45, p. 475)
- COULAUD - Apparition de goîtres chez des tuberculeuses traitées et guéries par le P.A.S. Action du P.A.S. sur le corps thyroïde du rat.
(Revue de la Tuberculose, 1954, 3)-
- COULAUD - Action du P.A.S., de l'isoniazide et de substances voisines sur le corps thyroïde du rat
(Revue de la Tuberculose, 1955, t. 19, n° 5)
- DAVIES et GALBRAITH - Goitre et hypothyroïdie apparus pendant un traitement par le P.A.S.
(Brit. Med. J., 6 Juin 1953, p. 1261)
- EDWARDS, ROWLANDS et TROTTER - Le mécanisme de l'action goitrigène de l'acide para-aminosalicylique
(The Lancet, 20 Novembre 1954)
- GILBERT-DREYFUS - Les épreuves à l'iode radio-actif dans le diagnostic des affections thyroïdiennes
(Semaine des Hôpitaux, 22 Mai 1952, 38, p. 1604)
- HAMILTON - Action du P.A.S. sur la glande thyroïde
(Brit. Med. J., 3 Janvier 1953, I, p. 29)
- HANNIGREN - Détermination de l'action antithyroïdienne du P.A.S. à l'aide de l'iode radio-actif
(The Lancet, 19 Juillet 1952, p. 117)
- HORN et BOGSCH - Propriétés chimiques du P.A.S.
(The Lancet, 1950, 2, p. 773)
- KJERULF-JENSEN et WOLFFBRANDT - Action antithyroïdienne de l'acide para aminosalicylique et du m-aminophénol.
(Acta Pharmacologica et Toxicologica, 24 Avril 1951, 7, p. 376)

- KOMROWER - Un cas de myxoedème apparu pendant un traitement par le P.A.S.
(Brit. Med. J. 17 Novembre 1951, p.1193)
- LIBRACH - Action antithyroïdienne du P.A.S.
(The Lancet, 13 Septembre 1952, p.538)
- Mac GREGOR et SOMNER - L'iodure en cas de goître dû au P.A.S.
(Brit. Med. J., 26 Juin 1954, p.1494)
- RISKA - Dysfonctionnement de la thyroïde et acide para-aminosalicylique.
(Nordisk Medicin, 19 Septembre 1952, 48, 38, p.1300)
- ROSENBERG - L'activité antithyroïdienne de certains corps qui inhibent les peroxydases.
(Science, 7 Novembre 1952, vol.116)
- SALERNO - Recherches histologiques et histochimiques sur l'action antithyroïdienne de l'acide para-aminosalicylique
(Archivio di Tisiologia, Novembre 1955, 10, 11, p.994)
- SUTHERLAND - L'action antithyroïdienne de l'acide para-aminosalicylique (Transactions of The Twelfth Conference on the Chemotherapy of Tuberculosis, 9 à 12 Février 1953, p.314).
- TANDHANAND et BURI - Hyperthyroïdie apparue pendant la P.A.S. thérapie
(Brit. Med. J. 4 Août 1956, p.281).
- TAUROG, CHAIKOFF et FRANKLIN - La spécificité structurale des composés de la famille du sulfanilamide en tant qu'inhibiteurs de la conversion in vitro par le tissu thyroïdien de l'iode inorganique en thyroxine et diiodotyrosine.
(The Journal of Biological Chemistry, Dec. 1945, 161, p.537)
- VIDAL et PLANE - Réactions thyroïdiennes provoquées par l'acide para-aminosalicylique.
(Revue de la Tuberculose, 1955, t.19, 3.)
- WONG et collaborateurs - Effets de l'acide para-aminosalicylique sur la thyroïde et les surrénales.
(Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 9 Mars 1953, 82, p.598).

